N° 23

UNIVERSITE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1975 1976

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

HERSKOVITS AGRATINA Jacqueline
née le 6 février 1943 à Paris

Présentée et soutenue publiquement
le 1976

Expérimentation clinique d'un nouvel opacifiant: l'Ioglycamate de Méglumine
Résultats portant sur 150 cas en fonction du temps d'injection

Président: M. J. BORIES Professeur

UNIVERSITE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1975

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HERSKOVITS AGRATINA Jacqueline
née le 6 février 1943 à Paris

Présentée et soutenue publiquement

le 1976

Expérimentation clinique d'un nouvel opacifiant: l'Ioglycamate de Méglumine

Résultats portant sur 150 cas en fonction du temps d'injection

Président: M. J. BORIES Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Grellet

ma profonde reconnaissance pour sa constante et exigeante sollicitude, sans laquelle cette thèse n'aurait pas vu le jour.

A Monsieur le Professeur Bories

qui m'a fait l'honneur d'accepter

la présidence du jury de ma thèse,

hommage respectueux

A Madame la Surveillante et aux
Manipulateurs du Service Radiologique
de l'Hôpital Louis-Mourier,
mes remerciements pour leur précieuse
et patiente collaboration

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548118_0020

Expérimentation Clinique d'un nouvel Opacifiant: l'Ioglycamate de Méglumine. Résultats portant sur 150 cas en fonction du temps d'injection

Jacqueline AGRATINA

PLAN

Première partie

1. Introduction
2. Rappel physiologique de la sécrétion et de l'excrétion biliaires
3. Conséquences physio-pathologiques de ce rappel physiologique
4. Pharmaco-cinétique des opacifiants biliaires
5. Avantages, indications et méthodes de la cholangiographie intraveineuse
6. Toxicité des opacifiants biliaires à administration intraveineuse

Deuxième partie

EXPERIMENTATION DE: BILIGRAM-SCHERING

1. But de l'Expérimentation
2. Matériel et Méthode
3. Résultats
   a. Densité opaque des voies biliaires
   b. Pharmaco-cinétique du Biligram
   c. Résultats diagnostiques
   d. Toxicité de Biligram
4. Interprétation et Discussion des Résultats
5. Conclusions

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

Grâce à l'introduction en 1953 de l'Iodipamide (Radioselectan biliaire Schering), par Junkmann (22) et Langecker (25), puis son introduction en clinique par Fromhold et Hornykiewytch en Allemagne, ainsi que Wise aux Etats-Unis, le diagnostic radiologique des voies biliaires ne s'est plus limité à la vésicule biliaire; la visualisation du cystique et des voies biliaires principales ne dépend plus de la réplétion opaque de la vésicule, et ensuite de son évacuation.

Cela veut dire que l'on peut analyser l'ensemble des canaux biliaires même en cas de vésicule "exclue" lors d'une cholécystographie par voie orale ou d'un syndrome post-cholécystectomie.

Etant donné que, dans les indications d'examen radiologique biliaire, nombreux sont les cas appartenant à ces deux catégories, l'avantage de la cholangiographie sur la cholécystographie apparaît clairement.

On réussit aujourd'hui à obtenir un contraste assez important au niveau des canaux biliaires, pour mettre en évidence de nombreux détails morphologiques, mais souvent on ne parvient qu'à une délimitation faiblement contrastée des canaux biliaires. C'est pourquoi on n'a cessé d'essayer d'améliorer, d'accroître le contraste opaque, en agissant soit sur la qualité, soit sur la quantité, soit sur le mode d'administration du produit de contraste.

Ainsi, après les sels d'iodipamides (Radioselectan biliaire, Biligrafin, Intrabilix, Transbilix), on a mis au point (Schering) l'ioglycamate, d'abord sous forme de mélange de sel de sodium et de méthylglucamine (Bilivistan) et enfin de méthylglucamine pur (Biligram).

Dans le même sens (d'amélioration du contraste et d'étalement de la sécrétion et excrétion biliaires) les injections directes ont été remplacées par des perfusions plus ou moins longues du produit dilué.

Rappel physiologique de la sécrétion et de l'excrétion biliaires

A La cholérèse représente la sécrétion de bile par l'hépatoeyte et son excrétion dans les capillaires biliaires.

La régulation de la cholérèse est humorale et nerveuse:

I. 1.- l'élaboration et l'excrétion de la bile sont induites par la cholécystokinine qui, à son tour, se forme au niveau de la muqueuse duodénale sous l'effet du contact de celle-ci avec des matières grasses ou de la viande.

2 - la secrétine, élaborée par la muqueuse intestinale influence surtout le volume de bile secrétée (hydrocholérèse).

3 - les acides biliaires, eux-mêmes produits par la cellule hépatique, accroissent la cholérèse; ils sont dans leur plus grande partie réabsorbés par la muqueuse intestinale et redirigés sur le foie, ce cycle entéro-hépatique assurant une sécrétion biliaire continue.

II. Si la sécrétion biliaire est continue, elle n'est pas uniforme; elle a une allure rythmique, avec un maximum l'après-midi. Ce nichtémère est dû à la régulation nerveuse:

- la stimulation parasympathique (nerf vague) a un effet stimulateur, tandis que
- la stimulation sympathique a un effet inhibiteur.

Quant à l'effecteur de cette influence nerveuse, il n'est pas encore connu (est-ce la cellule hépatique elle-même, ou s'agit-il d'une action sur l'irrigation sanguine du foie?).

B Une fois excrétée dans les canalicules biliaires initiaux, la bile remplit les voies biliaires (canalicules, canaux intrahépatiques, canal hépatique et cholédoque).

La pression de sécrétion engendrée par la cholérèse dans l'hépatocyte diminue en direction du duodénum (au niveau des voies biliaires extrahépatiques, elle n'est plus que la moitié de son chiffre initial). Le gradient de pression dépend:

- de la pression de sécrétion (par la cellule hépatique)
- du tonus de la musculature lisse des voies biliaires
- de la résorption d'eau par la muqueuse vésiculaire
- de l'évacuation périodique de la vésicule dans les canaux biliaires
- de la résistance du sphincter d'Oddi
- de la pression intraabdominale.

Toute pression dans le cholédoque dépassant 14 cc d'eau surmonte la pression d'ouverture des valves spiralées de la jonction cystico-cervicale, entraînant une réplétion de la vésicule biliaire vide. Cette dernière joue un rôle de réservoir, de trop-plein, mais aussi de concentration de la bile (jusqu'à 10 fois la bile hépatique).

Quant à la pression nécessaire à l'ouverture du sphincter d'Oddi, elle est de 30 cc d'eau. Rappelons que le sphincter d'Oddi représente la totalité de la musculature englobant le tronc commun cholédoco-pancréatique jusqu'à la papille; ainsi on y distingue un "sphincter" cholédocien tonique, un "sphincter" pancréatique faible et enfin un sphincter papillaire.

Si les voies biliaires ne possèdent pas un péristaltisme vrai, elles n'en constituent pas moins un transporteur actif de la bile par l'influence du tonus de leur musculature lisse, sur la pression intracanalaire, et de ce fait sur l'ouverture du sphincter d'Oddi ou de la vésicule.

Cette musculature lisse est soumise aux influences de la cholécystokinine et du système nerveux central.

Le sphincter d'Oddi est le seul à avoir une contractilité propre soumise à des influences neuro-hormonales. De plus, il possède une périodicoté rythmique d'ouverture et de fermeture, dont la longueur règle le débit d'écoulement. Encore une fois, le rôle principal dans la régulation de l'activité du sphincter est détenu par la cholécystokinine (accroissement de l'activité) et ensuite par les influences du SNC.

Conséquences physio-pathologiques de ce rappel physiologique

On peut supposer des états disfonctionnels apparaissant en cas de trouble du jeu complexe de tous ces facteurs hormonaux, nerveux et de pression, qui interviennent dans la dynamique des voies biliaires.

Ces états sont qualifiés de dyskinésie, qui peut être hyper ou hypotonique.

D'un autre côté, suivant l'existence ou non d'un substrat morphologique (pathologique) à ce trouble, certains (P. Meiise (31)) divisent ces dyskinésies en premières (sans cause apparente) et secondaires (à une cause morphologique). Ainsi, par exemple, des altérations inflammatoires peuvent modifier les réactions de distension du cholédoque à l'égard des différentes incitations régulatrices.

Si une élévation de la pression à l'intérieur des canaux est prolongée, il s'ensuit une dilatation des voies biliaires.

Cette modification est analysable radiologiquement et constitue donc

un élément de diagnostic radiologique, mais il faut avoir en vue l'augmentation physiologique du calibre des canaux biliaires avec l'âge (3,5 mm en moyenne à 20 ans, pour arriver à 7 mm à 80 ans). (31)

La cause directe de dilatation et douleur semble donc être l'élévation de la pression intracanalaire, mais celle-ci peut être secondaire à une affection qui ne paraît pas pouvoir à elle seule engendrer une telle distension; par exemple, un petit calcul du bas cholédoque, qui n'empêche que partiellement l'écoulement de la bile, provoque par contre une réaction inflammatoire du sphincter d'Oddi, qui, surajoutée à l'obstacle lithiasique, augmentera suffisamment la pression biliaire pour provoquer une distension canalaire; de même pour les dilatations "inexpliquées" des voies biliaires principales lors d'une exclusion vésiculaire (destruction cystique, rétraction inflammatoire). On admet qu'il existe une cholangéite d'accompagnement qui provoque la dilatation hépato-cholédocienne.

Par contre, la dilatation "compensatoire" des voies biliaires après cholécystectomie est maintenant réfutée par la majorité des auteurs. Quand il existe une distension de la voie biliaire principale chez une personne cholécystectomisée, elle est plutôt secondaire à l'affection première qui a conduit à la cholécystectomie et, la dilatation étant un processus irréversible, on la retrouve aux examens radiologiques de contrôle. Si, par contre, il existe une réelle dilatation canalaire, après l'opération, il faut chercher une cause pathologique à cette réaction (calcul résiduel, par exemple).

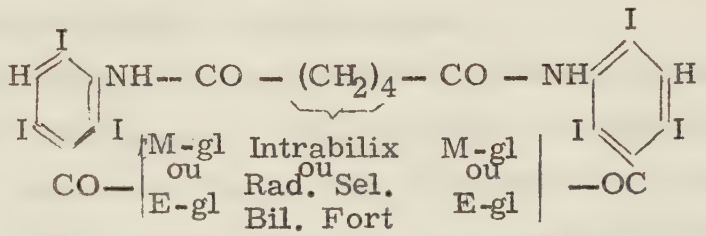
Pharmaco-cinétique des opacifiants biliaires

Tous les produits opacifiants biliaires renferment comme élément contrastant de l'iode. Il n'a pas encore été possible d'obtenir des complexes hydrosolubles de métaux lourds dans lesquels ces derniers soient en liaison suffisamment solide pour que la quantité de métal lourd en liberté soit réellement insignifiante.

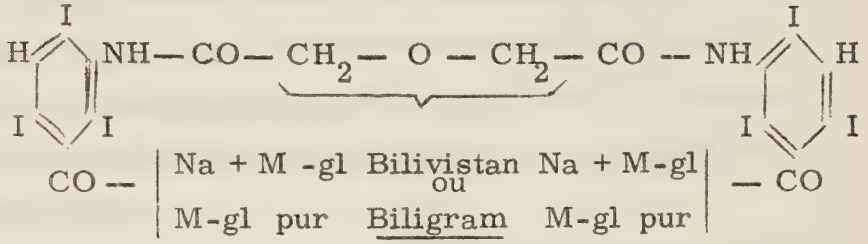
L'iode se trouve lié à un noyau benzénique, en liaison solide, mais il existe quand même des traces de métalloïde libéré au cours du temps. D'après Langecker et ses coll. (25), 1% de l'iode contenu dans l'ioglycamide serait libéré dans l'organisme.

Les opacifiants biliaires injectables par voie intraveineuse, donc hydro-solubles, sont des dimers hexaiodés. Il s'agit, aussi bien pour l'iodipamide que pour l'ioglycamide, de la réunion de deux noyaux benzéniques triiodés, identiques, par une chaîne intermédiaire lipophile.

Iodipamide:



Ioglycamide:



Le fait que les opacifiants à élimination biliaire sont excrétés à 90% par le foie et à 10% environ par les reins est actuellement unanimement admis, mais l'explication n'en est pas pour autant connue. Cette excrétion préférentielle est en grande partie liée aux caractéristiques chimiques de la molécule:

- ces produits hydrosolubles sont d'abord des dimers à poids moléculaire élevé.

- ensuite, leurs noyaux ne sont pas entièrement substitués, et ne présentent au carbone 5 qu'un simple atome d'hydrogène, au lieu d'un radical plus complexe, comme les produits à élimination urinaire. Ces deux caractéristiques leur confèrent un important pouvoir de fixation, notamment aux albumines. Les opacifiants biliaires hydrosolubles se fixeraient à peu près à 95% aux albumines plasmatiques (22). Leur poids moléculaire élevé et leur liaison aux protéines plasmatiques rendent leur filtration glomérulaire impossible. Seule, la fraction encore non liée aux

albumines pour être filtrée et éliminée par les reins. Benhold (1950) a remarqué un rapport entre le degré de liaison aux protéines et l'élimination biliaire des produits de contraste.

- de plus, ces molécules présentent, à l'opposé de la fraction carboxyle, hydrophile, une chaîne longue et lipophile (contenant du carbone et de l'hydrogène). Or, il est démontré (16) que les substances dont la molécule présente d'importantes fractions lipophiles seront secrétées préférentiellement par le foie.

On connaît donc le moyen de transport sanguin des produits de contraste à élimination biliaire, étant donné cette affinité pour les albumines plasmatiques. Mais les choses deviennent beaucoup moins claires, suggérées, mais non prouvées, en ce qui concerne leur passage du bord sanguin au niveau de la membrane cellulaire de l'hépatocyte, leur transport à l'intérieur de celle-ci, vers le pôle biliaire, et enfin leur passage au niveau du canalicule biliaire initial.

Levi et ses coll. (cités par 31) ont découvert en 1969 deux protéines cytoplasmiques du foie, dénommées Y et Z, qui jouent un rôle décisif dans dans le transport de la bilirubine et de la BSP, du plasma vers la cellule hépatique. Lasser (28) a ensuite trouvé que les opacifiants à élimination biliaire, tels que l'Iodipamide, possèdent eux aussi une grande affinité pour ces deux protéines porteuses. D'un autre côté, il a démontré que cette affinité est directement proportionnée à leur capacité de liaison aux albumines sériques.

Etant donné que ces deux protéines semblent jouer un rôle dans l'élimination, au niveau du capillaire biliaire, de la bilirubine et de la BSP, on croit qu'elles interviennent aussi dans ce transport des produits de contraste.

Indépendemment de cette spécificité d'organe de l'opacifiant, la proportion de produit excrétée par la bile est fonction:

- de la quantité de produit administrée par unité de temps, donc de la quantité d'opacifiant qui sollicite le foie par unité de temps;

- de l'état fonctionnel hépatique.

L'excrétion biliaire du produit de contraste étant un phénomène actif qui nécessite l'intervention de certaines substances (notamment les protéines Y et Z), il va de soi que cette excrétion est limitée en fonction de la disponibilité de ces substances. Ceci explique l'échec rencontré lorsqu'on a essayé d'augmenter les quantités injectées, afin d'améliorer le contraste au niveau des canaux biliaires. On a établi sur des chiens

que l'accroissement de l'apport d'opacifiant n'entraîne une excrétion accrue que jusqu'à un chiffre maximum de 0,6 mg/kg de poids. Il s'agit, si l'on veut, d'une "capacité de transport maxima des hépatocytes pour une substance donnée". L'ioglycamide aurait un chiffre de transport maximum plus élevé que l'iodipamide (5).

Il semble donc logique de ne présenter aux albumines sériques que la quantité d'opacifiant susceptible d'être prélevée par les protéines Y et Z et mise à la disposition du mécanisme secrétoire de l'hépatocyte; un abord de la fonction hépatique par "goutte à goutte"... D'où l'introduction par Djian et Annonier en 1964 de la perfusion du produit de contraste au lieu de l'injection directe (12).

En pratique, il faut donc, après avoir saturé les protéines de transport disponibles, ne pas dépasser en apport d'opacifiant le transport biliaire maximum. On réaliserait ainsi un équilibre entre la séparation du produit de contraste et des albumines sériques, au niveau de l'espace de Disse d'une part, et les nouvelles liaisons d'opacifiant aux albumines libérées, d'autre part.

Les diverses solutions diluantes des perfusions de produit de contraste ne semblent pas posséder d'autres qualités que celle de "diluer" l'opacifiant, malgré l'espoir de trouver des solvants qui augmenteraient le contraste, par une augmentation de transport maximum (Whitney et Bell (41), Bennes (4)). Par contre, la qualité indispensable de ces solvants est leur isotonie une fois mélangés à l'opacifiant.

Etant donné qu'une dose de produit de contraste de 0,6 mg par kg. de poids corporel représente un travail maximum pour un foie normal, de nombreux auteurs ont recherché d'éventuelles altérations morphologiques ou de la fonction hépatique après cholangiographie; cependant, les transaminases n'augmentent que de façon passagère après l'application des doses importantes d'opacifiant (77%, pour 25 cas, pendant quelques jours, dans la série de Fromhold et Gutsche (14); moindre pour Gombert et Hötzl (17), Ackermann (2) et d'autres).

Pour Meiisel (31), ces augmentations minimes et fugitives des transaminases ne sont d'ailleurs que la traduction de troubles énergétiques réversibles de la fonction hépato-cellulaire; ce serait l'expression d'une lésion passagère de la membrane cellulaire, qui laisserait ainsi s'échapper les aminases.

Par contre, dans les cas de foie lésé, l'augmentation des enzymes sanguins, notamment des phosphatases alcalines, après cholangiogra-

phie par perfusion, est nettement retrouvée par certains auteurs (14, 19). Il s'agisait pour Grenzmann (19) d'une inhibition cpmpétitive, le foie éliminant d'abord le produit de contraste pour n'excréter qu'ensuite les phosphatases alcalines qui se sont entretemps accumulées dans le sang.

On n'a jamais prouvé une toxicité des opacifiants biliaires hydrosolubles pour le foie, même lésé, mais on doit contre-indiquer une cholangiographie chez les malades porteurs de lésions hépatiques et rénales, ce qui ne laisserait aucune voie d'excrétion possible au produit de contraste.

Avantages, indications et méthodes de la cholangiographie intraveineuse

Depuis la description par Graham et Cole en 1924 de la visualisation radiologique de la vésicule biliaire, le diagnostic des affections biliaires est devenu aisé dans bon nombre de cas.

Mais la condition requise à la réussite de la cholécystographie orale est l'opacification de la vésicule biliaire. Ensuite, on peut obtenir, par différents moyens, l'opacification du cystique et de la voie biliaire principale. Or, les causes de monopacification de la vésicule, donc d'échec de la cholécystographie, sont nombreuses et diverses:

1. Absence ou mauvaise résorption du produit au niveau de l'intestin: - non ingestion ou vomissements
   - mauvaise résorption ou diarrhée importante
   - péristaltisme exagéré et transit trop accéléré chez certains gastrectomisés, par exemple.
2. Troubles hépatiques de la glycurono-conjugaison.
3. Réplétion préalable de la vésicule, s'opposant à la pénétration du produit.
4. Au contraire, contraction et vidange vésiculaire après son remplissage opaque (par faute diététique).
5. Altération ou lésion inflammatoire de la muqueuse vésiculaire qui ne joue plus son rôle de réabsorption hydrique et donc de concentration de la bile ce qui permet non seulement une augmentation de la densité opaque, mais aussi de faire place à une autre arrivée de bile opaque.

5 bis. Pour d'autres (Lasser (27), Theiler (38), Bégon et Behvon (3)) ces lésions de la muqueuse vésiculaire seraient effectivement cause de la non opacification du cholécyste, mais par un mécanisme de déconjugaison du produit glycurono-conjugué qui redevient ainsi lipo-

soluble et non opaque.

6. Obstacle cystique à la réplétion vésiculaire (lithiase, inflammation, tumeur, etc...)

7. Obstacle vésiculaire même (petite vésicule atrésique, empierrage vésiculaire, cholécyste rempli de "boue").

8. Enfin, l'absence de vésicule (postopératoire le plus souvent, congénitale exceptionnellement).

On constate aisément que le terme de "vésicule exclue", employé par certains dans les échecs de la cholécystographie par voie orale, n'est propre au fait qu'aux trois dernières causes qui supposent une opacification de la voie biliaire principale, la bile passant "à côté" de la vésicule qu'elle ne peut pas remplir.

Le principal avantage de la cholangiographie intraveineuse est que, le produit étant administré à fortes concentrations et d'emblée hydrosoluble, l'opacification des voies biliaires ne requiert pas l'opacification ou la présence de la vésicule.

A part cette différence capitale de principe des deux méthodes, il existe d'autres avantages, moins importants, mais d'une grande utilité:

- l'administration intraveineuse du produit hydrosoluble permet une opacification rapide qui ne nécessite pas un délai de 12 - 14 heures.

- la visualisation concomitante des voies biliaires accessoire et principale.

- l'étalement dans le temps de l'opacification de la voie biliaire principale; il ne s'agit plus d'une visualisation fugitive après contraction vésiculaire. Cela permet une bonne analyse radio-tomographique.

- l'opacification du canal hépatique, et même des canaux intrahépatiques.

Les indications de la cholangiographie découlent logiquement de cette énumération:

1. Tous les cas de vésicule non opacifiée par voie orale.

2. Les syndromes postcholécystectomie.

3. Les impossibilités d'ingestion ou de résorption intestinale (vomissements, fistules digestives, amputations intestinales, etc...)

4. Les urgences chirurgicales ne pouvant attendre le délai requis par la cholécystographie.

5. Les cas de suspicion, après cholécystographie orale, d'une affection de la voie biliaire principale (y compris canal hépatique et sphincter d'Oddi) ou de son voisinage (pancréas, papille, hile hépatique).

Si la cholangiographie intraveineuse pallie souvent l'échec de la cholécystographie, il n'en reste pas moins que cet examen a, lui aussi, ses limites.

Les causes d'échec de la cholangiographie se retrouvent aux diverses étapes de la pharmaco-cinésie des produits de contraste:

1. Il peut s'agir d'abord d'une erreur d'injection (injection paraveineuse).

2. Une mauvaise liaison aux albumines sériques soit dans les hypo ou disalbuminémies, soit à cause d'une compétition trop importante par des substances endogènes (bilirubine libre dans les ictères) ou exogènes (BSP, salycilates, sulfamides et autres). Ce rapport entre la réussite de l'examen et la nécessité d'une bonne liaison aux albumines est loin d'être prouvé.

3. Une lésion hépatique altérant la fonction de transport de l'opacifiant. On admet généralement que le taux de bilirubine reflète la fonction du foie en corrélation avec l'état du parenchyme. Pour la majorité des auteurs, le mécanisme de transport de la brome-sulfone-phtaléine (BSP) est rapproché de celui des opacifiants biliaires et les courbes d'excrétion de la BSP constitueraient de ce fait de bons reflets des chances de réussite d'une cholangiographie.

Le tableau n° I montre la relation entre les taux sanguins de bilirubine et les pourcentages de rétention de la BSP, et les chances de réussite d'une cholangiographie, en pourcentages (d'après 31).

Tableau n° I:

Bilirubine mg/100 ml	Chances de Visualisation
⩽ 1	env. 90%
1 - 2	env. 80%
2 - 3	env. 40%
3 - 4	env. 30%

88888

Rétention BSP	Chances de Visualisation
0 - 10%	98%
40%	20%

4. Enfin, une lésion des voies biliaires empêchant la réplétion de celles-ci, soit à cause d'un obstacle haut (calcul, tumeur ou adénopathie hilaire), soit au contraire par un manque de continence à un niveau quelconque (fistule bilio-digestive, atonie du sphincter d'Oddi, après

certaines amputations biliaires basses).

Enfin il existe des échecs qui restent inexpliqués par toutes ces causes.

En ce qui concerne les deux méthodes de cholangiographie intraveineuse, l'injection directe ou la perfusion, les avis sont partagés quant à leurs avantages:

Certains (Feldmann et Keohane (13))croient à un gain d'information diagnostique avec la perfusion, tandis que d'autres (41) n'en voient aucun.

Etant donné que ces deux méthodes sont appliquées d'habitude à des malades différents ou que, même s'il s'agit du même patient, les conditions physiologiques ne sont pas tous les jours les mêmes, ce désaccord entre les différents auteurs est compréhensible;

Whitney et Bell (41) ont étudié à l'aide d'un drain en T (tout en respectant le cycle entéro-hépatique des acides biliaires à l'aide d'une sonde intestinale qui restituait à l'intestin la sécrétion biliaire prélevée) la sécrétion biliaire et d'opacifiant chez des singes Rhésus, en états stables. Ils ont trouvé que, si une double dose d'opacifiant, administrée en perfusion intraveineuse, n'apporte qu'une faible amélioration du contraste, elle produit par contre une sécrétion nettement plus prolongée.

Les avis sont beaucoup plus uniformes quand il s'agit de perfusions prolongées (2 - 12 h) chez les malades présentant une altération de leur fonction hépatique.

Deux facteurs rentrent en jeu dans ces cas:

1. Dans le cas d'une perfusion prolongée jusqu'à 12 h, cet étalement de l'apport du produit ne surcharge pas la capacité de transport ni des albumines sériques, ni des protéines Y et Z du foie.

2. L'apport étalé ainsi dans le temps donne la possibilité au foie lésé d'une pleine utilisation du transport biliaire maximum si l'on calcule cet apport afin de ne pas dépasser, ou de très peu, le transport biliaire maximum, qui est de 20 à 30 mg/min.

C'est ainsi que dans les rapports des différents auteurs, les résultats sont encourageants: Fuchs (15) obtient 70% de cholangiographie positive chez 27 malades ayant une bilirubinémie en dessous de 4 mg/100 et chez lesquels la cholangiographie classique avait été négative. Par contre, il n'a obtenu que 38,7% de succès dans les 31 cas où la bilirubine sanguine dépassait 4 mg/100.

Pringot (34) rapporte 10 succès sur 12 cas comprenant une bilirubinémie entre 3 et 4, 9 mg/100 et 2 cas sur 7 lorsque celle-ci dépassait 5 mg/100. Il fait d'ailleurs une différence entre les ictères dus à un obstacle incomplet des voies biliaires où les chances de réussite sont plus élevées et les lésions hépato-cellulaires ou d'infection des canaux biliaires.

En conclusion, on pourrait faire un tableau approximatif de relation entre le taux de bilirubinémie et la durée nécessaire de la perfusion (5).

Tableau n° II:

Bilirubine sérique	Durée de perfusion
< 3 mg%	1 - 3 heures
> 3 mg%	> 3 heures

Cette méthode doit être appliquée dans d'autres causes de cholangiographie négative que l'altération de la fonction de transport hépatique:

- dans les échecs dus à une hypoalbuminémie (facteur actuellement contesté).

- occupation des albumines sériques par d'autres substances endogènes ou exogènes.

- chez les vieillards, où l'examen est souvent négatif, sans que l'on sache trop bien pourquoi.

- dans certains cas d'hypovolémie ou d'insuffisance circulatoire où la cholangiographie est aussi souvent négative.

Toxicité des opacifiants biliaires à administration intraveineuse

Malgré une moindre toxicité des produits de contraste hydrosolubles par rapport aux liposolubles, avantage qui permet leur administration par voie intraveineuse, leur utilisation est encore loin d'être complètement inoffensive.

Si les effets secondaires rencontrés lors de l'administration intraveineuse des produits de contraste sont variés, allant du mauvais goût aux incidents plus gênants et même aux accidents mortels, leurs mécanismes de production sont multiples aussi, mais pas toujours bien connus.

On y reconnaît cependant deux grands mécanismes (Lasser (27)):

A. Allergie et Idiosincrasie;

B. Chimico-toxicité.

A. "L'allergie" ou l'idiosincrasie aux produits de contraste iodés est connue de longue date et n'a été combattue que depuis peu, car elle représentait l'explication la plus facile aux différents incidents ou accidents des examens à base "d'iode".

Mais ceci supposerait que l'opacifiant agisse comme un haptène, donnant des anticorps par combinaison avec les protéines de l'organisme. Le fait que les opacifiants soient des éléments chimiquement peu actifs leur donne peu de chances d'agir en tant qu'haptènes et, d'un autre côté, aucun auteur n'a retrouvé d'anticorps circulant après l'injection de produits de contraste (27).

Ensuite, l'allergie médicamenteuse est supposée être un état acquis après une première administration de produit; or, de telles réactions surviennent souvent indépendemment d'emplois antérieurs du produit de contraste. En plus, la fréquence des réactions n'est pas plus grande chez les gens ayant déjà reçu un opacifiant.

Il s'agirait en fait, d'après les auteurs qui ont étudié cet aspect: Lasser (27), Sandstrom (35), Knoefel (23), Mann (30), Peters (33), d'une hypersensibilité individuelle.

Pour Mann (30) les produits de contraste agiraient comme des libérateurs d'histamine. Il appuie cette affirmation sur les points communs qui existent entre les opacifiants et les histamino-libérateurs:

- la production d'une réaction dépressive légèrement retardée (20 à 30 secondes après l'injection), temps requis pour toute libération histaminique;

- présence de la triple réponse histaminique lors de leur injection intraveineuse;

- comme l'histamine, administrés à un sujet porteur d'un phéochromocytome, ils provoquent des accidents par libération d'adrénaline;

- l'augmentation des doses augmente les réaction, tout comme pour les libérateurs d'histamine;

- les produits de contraste provoquent chez l'homme les mêmes symptomes que l'histamine

- enfin, les réactions secondaires sont plus fréquentes chez les

sujets porteurs de n'importe quelle maladie allergique. D'après Mann (30), ces sujets possèdent une quantité plus importante d'histamine, ce qui les rend plus sensibles à tous les produits pouvant la libérer.

Mais les différents auteurs qui ont cherché une augmentation de l'histamine circulante après injection d'opacifiants ne l'ont pas trouvée (Thompson et Walton en 1964, cités par 31); Peters (35); Bentley en 1968 (6). Néanmoins, les réactions produites étant bel et bien les mêmes que pour l'histamine, ils interprètent ce fait comme une libération d'histamine par les mastocytes, avec accumulation de celle-ci au niveau des récepteurs vasculaires, mais sans libération dans la circulation.

Toutefois, si cette hypothèse est tentante et semble logique, elle n'a pas de bases expérimentales à l'appui.

Enfin, pour cerner complètement le problème de l'allergie aux produits de contraste, il faut rappeler que l'idée d'allergie à l'iode est maintenant abandonnée. On n'a pratiquement jamais pu rendre responsable l'iode des accidents survenus après administration d'opacifiants iodés.

B. Les réactions chimiotoxiques des produits de contraste semblent, elles, plus expliquables. On distingue:

1. Des réactions immédiates qui semblent être dues à l'action directe physico-chimique de l'opacifiant.

- La première et principale cause à ces effets immédiats est l'hypertonicité de tous les produits de contraste induisant des modifications hémodynamiques, et notamment une chute de la tension sanguine. Etant donné que les produits de contraste sont administrés, par rapport aux autres drogues, toujours en grosses ou même très grosses quantités, et qu'à cela s'ajoute une concentration assez élevée du produit afin d'obtenir un contraste optimum, les opacifiants sont le plus souvent hypertoniques. Mais, comparés à une solution de NaCl, ayant la même osmolarité, les effets secondaires dus aux modifications hémodynamiques ne sont pas plus importants après administration d'opacifiant iodé (16). Shehadi (36) pense aussi à un réflexe vagal qui expliquerait l'hypotension.

- La deuxième cause de ces modifications hémodynamiques immédiates est la viscosité des produits de contraste. Celle-ci, s'ajoutant aux concentrations élevées et grandes quantités de produit injecté

contribue à diminuer la vitesse de circulation. Or, on a constaté (J. O. Hoppe (21)) que le degré d'action sur la perméabilité capillaire et surtout au niveau de la barrière hémato-cérébrale dépend non seulement de la nature chimique, mais également de la concentration d'un produit et du temps pendant lequel il agit. La durée d'action locale étant fonction de la vitesse circulatoire, un rôle revient à la viscosité ainsi qu'à une éventuelle action vaso-constrictrice de l'opacifiant. Encore une fois, l'action cérébrale ne semble pas plus nocive que celle produite par une solution de NaCl.

Les effets secondaires immédiats observés après injection intraveineuse de produits de contraste, tels que la pâleur, le malaise, voire le collapsus avec sueurs froides, sont expliqués, du moins en partie, par cette chute tensionnelle; les nausées, vomissements ou même spasmes ou convulsions, semblent être dus à l'action sur le système nerveux central, une fois la barrière hémato-cérébrale passée. (On a obtenu (16) exactement les mêmes symptômes après injection directe au niveau du LCR de très petites quantités d'opacifiant.)

Etant donné le rôle de l'osmolarité dans ces réactions immédiates, les produits contenant des sels de sodium sont plus nocifs que ceux ne contenant que du méthylglucamine. Suivant le même raisonnement, il va de soi que les opacifiants dilués en perfusion, donc plus près de l'isotonicité et moins visqueux, ne donnent pratiquement pas de réactions immédiates.

2. Les réactions indirectes, plus complexes dans leur mécanisme, sont aussi plus variées. Ces effets secondaires sont plus ou moins retardés.

a. On a constaté à plusieurs reprises des insuffisances rénales aiguës, surtout après cholécystographie orale. De plus, la majorité de ces accidents rénaux surviennent dans des conditions qui augmentent la vulnérabilité du parenchyme rénal: doses augmentées et administrées per os un une seule prise, donc absorbées rapidement; doses répétées (délai insuffisant entre deux examens radiologiques à base d'opacifiants biliaires); lésions rénales préexistantes (connues ou méconnues); mauvais état général du patient, avec deshydratation ou insuffisance cardio-circulatoire.

Il est actuellement admis par la majorité des auteurs que l'insuffisance rénale s'installant après administration de produits de contraste (beaucoup moins fréquente dans l'administration des opacifiants hydro-

solubles) est due en premier lieu à la chute tensionnelle au niveau de la circulation du parenchyme rénal. Cette hypotension entraîne une diminution du flux sanguin rénal, qui, s'ajoutant à la vasodilatation capillaire secondaire (cercle vicieux des collapsus), favorise la stagnation et l'égrégation des éléments sanguins au niveau des capillaires médillaires et corticaux. Il s'ensuit une ischémie rénale due d'abord à l'hypotension et au ralentissement du flux sanguin, et ensuite à ses microthrombus érythrocytaires. L'ischémie rénale serait donc la cause des insuffisances rénales aiguës après administration d'opacifiants iodés (Craft et Swales, Lindgren et coll., Shehadi (36)).

Lasser (29), par contre, ainsi que Funk-Brentano croient plutôt à une néphrotoxicité directe, chimiquement spécifique, des produits de contraste. Lasser (29) trouve d'ailleurs une relation de proportionnalité entre cette néphrotoxicité et la "liberté" du carbone 5 du noyau benzénique.

Quoi qu'il en soit, l'existence de ces accidents nous incite à la prudence en ce qui concerne les "doubles doses" en cholécystographie orale, les examens répétés à trop bref délai, et à tenir compte des antécédents ou maladies actuelles du patient.

Les lésions des autres organes nobles, tels que le cerveau et le myocarde, semblent connaître la même cause principale, à savoir l'hypotension avec ischémie secondaire du parenchyme (36).

b. Enfin, si la liaison des opacifiants biliaires aux protéines (sériques et hépato-cellulaires) joue un rôle essentiel dans leur élimination biliaire, elle semble aussi leur conférer malheureusement une toxicité accrue.

Knoeffel et Huang (23) sont les premiers à avoir remarqué en 1956 qu'il y avait un rapport entre le degré de liaison aux albumines plasmatiques et la DL 50.

Lasser en 1962 (26) a même établi un rapport direct entre l'augmentation de ce degré de liaison et celle de la toxicité du produit. La liaison des produits de contraste aux albumines sériques est un phénomène relativement aspécifique, mais qui connaît quand même des différences suivant l'espèce, et donc fonction de l'albumine intéressée; elle serait fonction du nombre de sites "forts" ou "faibles" que possède cette protéine. A l'appui de cette hypothèse, il y a la réussite de Lasser à augmenter la capacité de liaison aux serum - albumines

de lapin, de l'acétrizoate après traitement avec du sérum humain. La toxicité de l'acétrizoate (calculée en DL 50) a augmenté en rapport.

Quand à l'explication de cette corrélation entre la toxicité et le degré de liaison aux protéines, elle semble relever de deux grands mécanismes (26):

1. rôle direct ou indirect de la combinaison aux albumines, dans les réactions anormales après administration d'un produit de contraste (par compétition par exemple);

2. actions des opacifiants sur d'autres protéines de l'organisme, notamment les enzymes, actions dont l'importance ne serait que traduite par le degré (mesurable) de liaison aux serum - albumines. Lasser, par de nombreux travaux (29, 27, 28) a démontré de façon expérimentale le rôle inhibiteur des produits de contraste sur bon nombre d'enzymes: Acéthyl-Cholin-Estérase; Glucose-66Phosphate-Déhydrogénase; Bétaglycuronidase; lisozyme. Or, cet effet inhibiteur est proportionnel au degré de liaison aux protéines sériques (Iopanoate > Iodipamide > Acétrizoate > Diatrizoate).

Les conséquences cliniques de ces interactions opacifiants - protéines de l'organisme sont nombreuses:

1. Par compétition, les produits de contraste peuvent déplacer certaines substances endo ou exogènes des sites de liaison protéiques qui les rendaient ainsi stables et non toxiques.

Le danger d'un ictère nucléaire, surtout chez l'enfant dans l'administration de grosses doses d'opacifiants chez les ictériques, par libération de la bilirubine non conjuguée, liposoluble, est maintenant unanimement admis.

De même pour les risques de thyréo-toxicose par libération de la thyroxine de ses liaisons aux protéines sériques.

Lasser (29) a démontré que l'intervention d'un produit de contraste inhibait la liaison du bleu-trypan aux albumines, augmentant ainsi sa diffusion tissulaire. De même pour l'action du pentobarbital, qui est accrue, sa liaison protéique étant, elle, diminuée.

Cette compétition semble exister pour d'autres substances qui se lient aux sérum-albumines: salycilates, sulfamides, etc...

2. Quant aux conséquences de l'inhibition que produisent les opacifiants sur les enzymes de l'organisme, elles sont variées, car si les enzymes sont nombreux, le rôle de chacun est multiple dans la

physiologie de l'organisme: l'exemple de cette action sur l'acéthyl-choline-estérase montre bien la diversité possible des effets secondaires qui peuvent être dus à l'inhibition d'un seul enzyme.

Inhibant cet enzyme, les produits de contraste agissent sur les récepteurs cholinergiques. On peut attribuer la baisse de résistance périphérique enregistrée après administration intraartérielle de produits iodés, à cette action de ces derniers sur les gammacepteurs vasculaires.

Deuxièmement, inhibant l'A-Ch-estérase ils exagèrent les effets nicotiniques de l'Acéthyl-Choline.

Au niveau de la barrière neurologique les opacifiants diminueraient la dépolarisation des membranes à cause de l'inhibition de l'hydrolisation de l'A-Choline par son estérase.

L'hémolyse érythrocytaire, observée fréquemment après administration intravasculaire de produits de contraste, serait due au même mécanisme, l'A-Ch-Estérase ayant un rôle essentiel contre l'hemolyse. Ce point pourrait expliquer les cas de rechute de malaria qui ont été enregistrés après des examens radiologiques à base d'opacifiants iodés (27).

De nombreux phénomènes secondaires rencontrés au cours des examens radiologiques utilisant ces produits de contraste peuvent être expliqués, du moins en partie, par cette action inhibitrice sur les enzymes: pycnose ou phénomène de sludge des hématies, altération de la perméabilité vasculaire, etc...

3. Enfin, Berstein et Gans en 1967 (cités par 10) ont démontré "in vitro" que les produits de contraste diminuaient le pouvoir fibrinogène du plasma; l'hypothèse explicative avancée serait un mécanisme antithrombine. D'autres auteurs ont rapporté des cas cliniques de fibrinolyse après injection de produits de contraste (37, 39).

En conclusion, les produits de contraste les plus toxiques sont donc les plus concentrés, les plus visqueux et ceux qui présentent le plus d'affinité pour les protéines de l'organisme. Les opacifiants biliaires hydrosolubles font malheureusement partie de cette catégorie.

A cela s'ajoutent les grosses quantités données et la vitesse d'administration des produits de contraste.

Un moyen utilisé afin d'abaisser la concentration, la viscosité et la vitesse d'administration est la perfusion au lieu de l'injection

directe. Il est certain que la cholangiographie par perfusion connaît moins d'incidents, surtout immédiats, c'est-à-dire ceux dus à l'hyperosmolarité et à la viscosité des produits. Les perfusions n'évitent pas évidemment les accidents d'hypersensibilité individuelle ni certains effets secondaires tardifs dus à l'action chimio-toxique indirecte des produits de contraste.

EXPERIMENTATION D'UN NOUVEL OPACIFIANT HYDROSOLUBLE: BILIGRAM (SCHERING)

But de l'Expérimentation

La cholangio-cholécystographie intraveineuse est devenue une étape essentielle dans le diagnostic médical et chirurgical des syndromes de l'abdomen supérieur. Si elle ne doit pas remplacer la cholécystographie orale comme examen de première intention, elle se situe, comme fréquence d'utilisation, tout de suite après celle-ci dans les examens des voies biliaires, bien loin avant l'angiographie, la cholangiographie transhépatique ou par cathétérisme de la papille de Vater.

Or, cet examen est réalisé à l'aide de produits de contraste hydrosolubles que les divers laboratoires tentent sans cesse d'améliorer, tant en gain d'opacité au niveau des voies biliaires que, surtout, du point de vue de diminution de la toxicité.

Schering ayant mis au point un nouveau produit, il s'agissait de l'analyser le plus objectivement et impartiellement possible sous ces deux aspects.

Ce produit nous ayant été fourni sous deux formes: injectable et perfusable, nous nous sommes proposé deuxièmement de comparer les deux modes d'administration tant en ce qui concerne le contraste opaque que la toxicité du produit.

Matériel et Méthode

Nous avons effectué entre décembre 1973 et août 1975, d'abord dans le service radiologique de l'Hôpital Louis Mourier et ensuite à la Radio-Centrale de Pitié, 150 cholangiographies intraveineuses.

Matériel

Le produit de Contraste:

Il est présenté sous deux formes:

A. .Biligram pour injection intraveineuse directe, qui renferme 30 ml de solution, dont 10,5 g de ioglycamate de méglumine (sel de méthylglucamine de l'acide ioglycamique), soit 5,3 g d'iode combiné.

- Sa viscosité est de 1 cP à 37° C.
- Sa concentration est de 0,35 g/ml.
- Sa teneur en iode est de 176 mg/ml.
- La solution a un pH de 6,0 - 7,0.
- La densité de la solution a 20° C est de 1,195 g/ml.
- Enfin, sa pression osmotique est de 11,3 At. à 37°C.

B. Biligram pour perfusion qui contient 100 ml de solution, dont 17 g d'ioglycamate de méglumine, soit 8,5 g d'iode combiné.

- Sa viscosité est de 1,05 cP à 37°C.
- Sa concentration est de 0,17 g/ml.
- Sa teneur en iode est de 85 mg/ml.
- La solution a le même pH, entre 6,0 et 7,0.
- Sa densité à 20°C est de 1,095.
- Et sa pression osmotique est de 6,4 At. à 37°C.

Tableau n° III:

Nature chimique

	Formule de structure	Poids moléc.	Teneur en Iode
Acide ioglycamique	$C_{18}H_{10}I_6N_2O_7$	1128	67,52%
Sel de méthylglucaminé	$C_{32}H_{44}I_6N_4O_{17}$	1518	50,16%

Tableau n° IV:

Contenu et Propriétés physiques

	Biligram ampoule	Biligram pour perf.
Concentration de la solution en g/100 ml	35%	17%
Contenu par ampoule ou par flacon	30 ml	100 ml
Teneur en substance op. par amp. ou flacon	10,5 g	17 g
Teneur en iode par ml	176 mg	85 mg
Teneur en iode par amp. ou par flacon	5,3g	8,5 g
Propriétés physiques		
pH	6,0 - 7,0	6,0 - 7,0
Densité à 20°C en g/ml	1,193 - 1,197	1,093 - 1,097
Viscosité à 20°C en cP	2,78 - 2,96	1,52 - 1,62
Viscosité à 37°C en cP	1,75 - 1,85	1,01 - 1,07
Pression osmotique en atmosphères à 37°C	11,2 - 11,4	6,3 - 6,5

Sur les 150 cholangiographies, nous en avons effectué 75 en injection directe avec le produit A et 75 en perfusion intraveineuse avec le flacon B.

Le choix des deux produits a été fait au hasard sauf pour les quatre derniers cas où ayant déjà 75 perfusions contre 71 injections directes, nous avons fini l'expérimentation par quatre ampoules injectables.

Les sujets

Les 150 cholangiographies ont été effectuées chez 143 patients.

137 malades ont subi un seul examen, 5 en ont eu deux et il y a eu un cas à qui nous avons fait trois cholangiographies.

Dans le cadre de ces cholangiographies répétées, elles ont été faites trois fois avec le même produit (deux fois la forme A et une fois la forme B) et trois fois le produit a été différent d'un examen à l'autre pour le même patient.

L'âge des sujets s'étale entre 13 et 94 ans, avec une moyenne de 56 ans (55, 9). (tableau n° V)

Il y a eu 66 hommes et 77 femmes, donc 45, 4% d'hommes contre 54, 6% de femmes

Tableau n° V: Répartition de l'âge

	G R O U P E S D'A G E									Total
Age	20	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	90	
Nombre	2	17	15	25	18	29	27	8	2	143
%	1, 33	11, 33	10	16, 66	12	19, 33	18	5, 33	1, 33	

Nous avons effectué l'examen radiologique avec du Biligram à tous les malades envoyés par les différents services de l'Hôpital ou venant de la part d'un médecin correspondant, avec une demande de cholangiographie intraveineuse.

Le diagnostic clinique ou la symptomatologie pour laquelle on demandait une cholangiographie ont été très divers. Nous l'avons regroupé d'abord en deux grandes catégories: malades ayant subi une cholécystectomie ou non. Il y a eu 33 malades cholécystectomisés, soit 22% du total de nos examens. Dans le cadre de ce groupe, 14, soit 42, 4% des malades opérés, avaient subi une anastomose bilio-digestive ou une sphinctérotomie. Dans le groupe des 110 malades non cholécystectomisés (78%) il y a eu un malade porteur d'une anastomose vésiculo-jéjunale et d'un remaniement chirurgical de la voie biliaire principale et du canal de Wirsung (drainage en rapport avec un kyste (tableau n° VI).

A part cette différence d'antécédents chirurgicaux biliaires, voici les principaux syndromes ayant conduit à l'examen radiologique:

- Syndrome douloureux abdominal (étage supérieur de l'abdomen). Nous avons divisé ce groupe en deux sous-groupes: syndrome aigu et syndrome douloureux chronique ou subaigu.

- Syndrome ictérique (en ne tenant compte, comme indication de cho-

langiographie que des ictères d'apparition récente ou des ictères progressifs, car un certain nombre de nos malades étaient porteurs de cirrhose hépatique décompensée et leur ictère ne justifiait pas en soi-même la demande d'une cholangiographie).

- Syndrome fébrile.

- Affection pancréatique (connue ou seulement supposée).

- Découverte fortuite de lithiase radioopaque de l'hypocondre droit, lors d'un autre examen radiologique.

- Absence d'opacification au cours d'une cholécystographie par voie orale.

- Autres causes: masses abdominales, syndromes abdominaux aigus, syndromes dispeptiques, migraines, etc... Voir tableau n° VII.

Tableau n° VI:

Nombre de malades opérés

Genre d'intervention chirurgicale	Anastomose bilio-digest. ou sphincterotomie	Pas de anastomose bilio-digest.	Non specifié mais cholécystect.	Total malades
Cholécystectomie	14	16	3	33
Pas de cholécystect.	1	109	0	110
Total cas	15	125	3	143

Tableau n° VII:

Indications de la cholangiographie

Cas	Syndrome douloureux		Ictère	Fièvre	Affect. pancréa.	Cholé-cysto-graphie négative	Lithiase radio-opaque	Autres	Total
	Aigu	Chron.							
Nombre	8	64	15	11	18	12	9	56	173
%sur 143 cas	4,6%	36%	8,6%	6,3%	10,4%	6,9%	5,2%	31,8%	

Plusieurs symptômes pouvant se grouper au cours d'une affection, leur nombre dépasse celui des patients.

Quant au poids des malades, nous avons simplement séparé les patients en deux catégories: excès de poids (par rapport à la taille) et poids normal. Pour certains (33 fois) nous avons mesuré l'épaisseur du buste, dans l'obliquité nécessaire à la prise des clichés.

Il y a eu 88 malades de poids normal, 24 obèses et 31 dont le poids

n'a pas été spécifié.

Du point de vue des antécédents d'hypersensibilité à un produit de contraste ou à un allergène, 5 malades seulement en présentaient: deux patients étaient asthmatiques et trois autres avaient eu des réactions secondaires au cours d'un examen radiologique avec opacifiant biliaire ou urinaire.

Le matériel radiologique

Comme matériel radiologique nous possédions des tables télécommandées CGR (Futuralix et Futurama) dotées de dispositifs automatiques à cellules photoélectriques.

Les grilles étaient focalisées à 1 m et avaient un rapport de 16.

Les cassettes utilisées étaient à écrans standard.

Le développement des cluchés était automatique en machine 3M et Kodak à 90 secondes.

Méthode

Le choix des sujets, nous le rappelons, n'a pas été fait par nous. Il s'agissait de tous les malades nous venant avec une indication de cholangiographie.

Pour chaque malade, nous avons rempli un formulaire qui spécifiait:

- ses nom et prénom
- la date de l'examen
- son âge
- le sexe
- son poids
- son épaisseur (cette rubrique n'a pas toujours été remplie)
- les indications de l'examen, où non seulement nous inscrivions le diagnostic clinique ou la symptomatologie d'appel, mais où de plus nous spécifions si le malade était: - ictérique
  - subictérique
  - atteint d'une affection hépatique ou rénale

et s'il était: - cholécystectomisé ou non.

En interrogeant les malades externes ou en étudiant les dossiers médicaux des hospitalisés, nous avons inscrit dans ces protocoles d'expérimentation les éventuelles drogues prises par le patient le jour même (sulfamides, aspirines, barbituriques, antibiotiques) ou certains tests qui auraient pu jouer le même rôle de compétition avec le produit de contraste (BSP, bleu - Evans).

Afin de connaître et de pouvoir faire entrer en ligne de compte certains facteurs biologiques jouant un rôle, soit dans le transport plasmatique de l'opacifiant, soit dans la traduction des fonctions hépatiques, rénales ou biliaires, nous avons essayé de noter le plus souvent possible certains taux sanguins:

- Bilirubinémie totale et, si celle-ci était anormalement élevée, la bilirubinémie libre.
- Courbe de la BSP.
- Transaminases sanguines.
- Phosphatases alcalines.

Au point de vue de l'émonctoire rénal:

- l'urée sanguine
- la créatininémie
- la créatininurie.

Malheureusement, nous n'avons pu obtenir tous ces renseignements dans tous les cas, mais pour certains taux sanguins nous avons pu les noter assez souvent:

Bilirubinémie - 122 cas

Courbe de la BSP - 78 cas

Electrophorèse - 111 fois

Phosphatases alcalines - 90 fois

Transaminases (SGOT et SGPT) - 97 fois.

Par contre, nous n'avons obtenu la créatininémie que 16 fois. (Cela est compréhensible, car rares sont les cas venant avec une indication d'examen radiologique des voies biliaires et nécessitant un dosage de la créatinine, donc un test de leur fonction rénale.)

Et enfin nous avons noté dans nos formulaires de protocole si les patients avaient des antécédents allergiques ou non (asthme, urticaire, hypersensibilité à certains produits, notamment aux produits de contraste).

Pour chaque malade, nous avons d'abord effectué un cliché de l'abdomen sans préparation, centré sur l'hypocondre droit. Ce cliché nous fournissait, à part les renseignements radiologiques, diagnostiques (lithiase radio-opaque, autres calcifications pathologiques, tels que kystes hydatiques ou vésicule porcelaine; aérobilie, etc...), des données sur les constantes radiologiques à utiliser (et à ne plus changer au cours de l'opacification des voies biliaires); en plus, nous pouvions évaluer la préparation du malade: aérogrêlie ou aérocolie, matières fécales, restes opaques dans la lumière intestinale.

Le choix du produit a encore une fois été fait au hasard, à part les quatre dernières injections directes, afin d'obtenir un nombre égal de cas avec les produits A et B.

Le temps d'administration du produit A (Ampoule contenant 30 ml de Biligram à 35%) a varié entre 1, 3 minutes (une fois) et 10 minutes (une fois), avec une moyenne de 4, 8 minutes.

La quantité administrée a toujours été de 30 ml, sauf trois fois: deux cas dont les veines, difficiles à ponctionner à cause de leur fragilité, ont éclaté à deux reprises. Nous avons donc arrêté l'injection à respectivement 23 et 25 ml de Biligram A. Une fois, 13 ml seulement pour cause d'effets secondaires.

Le produit pour perfusion (concentration à 17%) a été administré en un temps variant entre 20 minutes (2 cas) et une heure (3 cas), mais le plus souvent (70 cas) nous l'avons fait passer en 30 minutes. Non seulement ce temps est recommandé par les Laboratoires Schering, étant ainsi calculé afin que l'opacifiant ne sature pas les moyens de transports plasmatiques et hépatiques mais, de plus, il est commode car facile à calculer d'avance: le flacon contenant 100 ml de solution aqueuse, en passant une goutte par seconde, on administre le flacon en 30 minutes.

La quantité injectée a toujours été de 100 ml, à part deux cas d'hypersensibilité, où l'administration a été interrompue après 40 ml chez l'un et 50 ml chez le deuxième.

En plus de cette administration initiale du produit, dans 7 cas nous avons effectué une réinjection de 20 ml de produit A; dans 5 cas le produit initial avait été le Biligram A, et dans 2 cas il s'agissait d'une perfusion au départ (tableau VIII).

Toutes ces données, genre du produit, quantité administrée et temps d'injection, ont été notées dans les protocoles d'expérimentation.

Les clichés ont été effectués en fonction des nécessités diagnostiques, mais en plus nous avons respecté certains délais, toujours les mêmes, entre la fin de l'injection ou de la perfusion et la prise du premier cliché, et entre les différents clichés. Ces temps étaient respectivement de 20, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes à partir de la fin de l'injection ou de la perfusion. Etant donné que toutes ces cholangiographies ont été effectuées dans le cadre des programmes habituels de nos services radiologiques, la surcharge de ces programmes ne nous a pas toujours permis de prolonger l'examen au-delà des nécessités diagnostiques; c'est pourquoi, nombreux

sont les cas où la prise de cliché s'arrête 60 minutes après l'injection.

Par contre, bien sûr, dans certains cas nous avons fait des clichés tardifs, prolongés même jusqu'au lendemain, ces clichés étant exigés par le déroulement de l'examen (26 fois)..

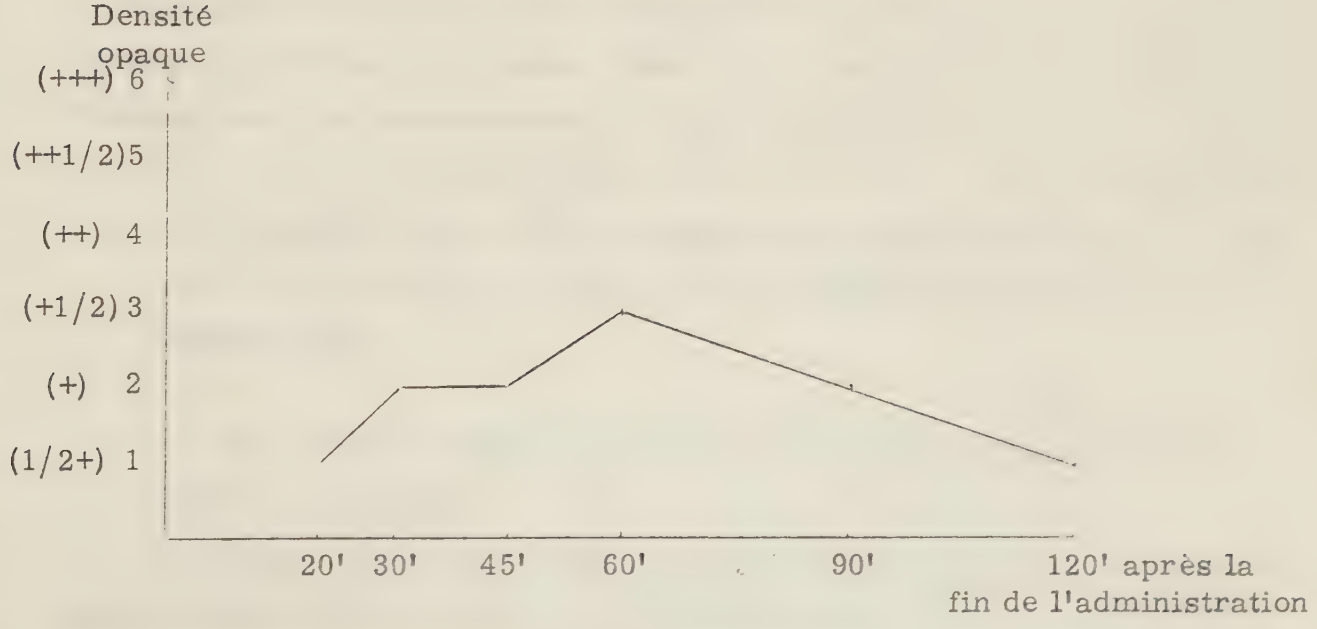
Nous avons noté dans chaque formulaire les différents temps de prises de clichés. Ces temps étaient aussi inscrits sur chaque cliché.

On a procédé de la même façon dans les cas de réinjection de 20 ml de Biligram A.

Les constantes radiologiques utilisées ont été inscrites dans les formulaires. Nous n'avons noté que le kylovoltage des clichés réussis du point de vue technique; le kylovoltage seulement car c'est celui-ci qui joue le plus sur le contraste opaque.

Afin de pouvoir apprécier le plus objectivement possible la densité du contraste opaque au niveau des voies biliaires, nous avons tracé pour chaque malade des courbes d'opacité de la voie biliaire principale et de la vésicule, en fonction du temps. En mettant sur l'ordonnée trois niveaux de densité, que nous avons notés respectivement par une, deux et trois croix, et leurs intermédiaires, et sur l'abscisse les minutes correspondant à la prise de chaque cliché, nous avons eu pour tous les malades deux courbes de densité en fonction du temps: l'une cholédocienne (VBP) et l'autre vésiculaire (fig. 1).

Fig. 1: Courbe (exemple) de densité opaque des voies biliaires (principale ou accessoire) en fonction du temps



Nous avons marqué ensuite la qualité en valeur absolue de la densité de chaque voie biliaire (principale ou vésicule) en utilisant les mêmes étalons de densité (une, deux ou trois croix).

Enfin, on notait la présence ou non, au niveau de la vésicule, d'une sédimentation ou stratification du produit de contraste ou d'un éventuel "effet de bord".

Nous avons utilisé à plusieurs reprises certains artifices pour améliorer le contraste des voies biliaires (codéine injectable ou per os ou, au contraire, cholécystokinine injectée ou repas gras). L'utilisation de ces modificateurs de comportement a été inscrite dans les protocoles et le moment de leur administration marqué sur les courbes de densité opaque.

Afin de pouvoir ensuite expliquer correctement la valeur absolue de la densité opaque, nous avons noté dans ces protocoles les opacités ou clartés parasites trop gênantes (gaz ou matières coliques en abondance, restes de baryte ou bismuth au niveau de l'intestin, inondation grêle par le produit opaque).

En ce qui concerne la pharmacocynésie du Biligram, outre la courbe de densité opaque des voies biliaires, en fonction du temps, nous avons tracé une courbe similaire pour la densité opaque des voies urinaires visibles (cavités pyélocalicielles droites) et noté la qualité en valeur absolue de cette densité. En plus, nous spécifions si cette opacité (quand elle existait) était plus importante ou non que l'opacité (en valeur absolue) des voies biliaires.

A part cette comparaison entre l'excrétion urinaire et biliaire du produit, nous avons essayé d'établir un rapport entre la croissance de la densité opaque au niveau des canaux biliaires et la décroissance de la concentration plasmatique du produit. Pour cela, nous avons effectué des prises de sang (au bras contro-latéral à celui de l'injection du produit de contraste), aux mêmes moments que les prises de clichés: - Avant administration de l'opacifiant pour avoir un temps 0 (les méthodes utilisant le dosage de l'Iode devant tenir compte de la quantité physiologique d'iode plasmatique libre).

- Ensuite à 20, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes après la fin de l'injection ou de la perfusion du produit iodé.

Le dosage de la concentration sanguine du Biligram a été fait en tenant compte, bien entendu, de la présentation commerciale (35% ou 17%),

par une méthode spectro-photométrique dosant l'iode plasmatique libre (iodate). Ces dosages ont été effectués à la pharmacie de l'Hôpital Louis Mourier dans le service du Prof. Agrégé Thuillier.

Nous avons effectué ces prises de sang et ces dosages dans 23 cas, et nous avons porté les résultats des concentrations sériques sur des diagrammes, en fonction du temps, tout comme pour les courbes de densité opaque des voies biliaires.

Toutefois, nous n'avons pas toujours pu effectuer autant de prises de sang que de clichés et même dans certains cas (9) nous nous sommes contentés d'un temps zéro et d'une prise ultérieure (le plus souvent 60 minutes après l'injection).

Voilà ce qui concerne nos méthodes d'étude du Biligram du point de vue de sa qualité d'opacifiant biliaire.

Il nous restait à l'analyser de son point de vue toxique. Pour cela, nous avons noté, dans chaque protocole d'examen, non seulement d'éventuels antécédents allergiques ou d'hypersensibilité, mais aussi les éventuels effets secondaires produits par l'administration de l'opacifiant.

Nous avons noté le genre de l'incident ou de l'accident (mauvais goût, nausées, vomissements, bouffées de chaleurs, modification de la tension artérielle, collapsus, tachycardie, érythème, urticaire, oedème de Quincke, toux, éternuements, prurit, douleurs abdominales, céphalées, etc.).

Pour connaître la variation de la T.A., nous avons pris celle-ci chez 25 malades, avant et 10 minutes après l'administration du produit opaque (indépendamment de l'existence ou non d'antécédents d'hypersensibilité).

Quand un effet secondaire se présentait, nous notions le moment de sa survenue (en secondes on minutes après le début de l'injection ou de la perfusion), la quantité de produit jusqu'alors administrée (en ml) et sa durée (en secondes ou minutes).

Si l'incident, ou l'accident, avait nécessité un traitement, le nom et les doses des drogues utilisées étaient consignés dans le formulaire. Il en va de même pour les éventuelles médications préventives.

En outre, nous possédions les données cliniques et biologiques sur diverses affections pouvant aggraver la toxicité du produit de contraste: hyperbilirubinémie, disprotéinémie (Bence-Jones), insuffisance hépatique (cirrhose le plus souvent), insuffisance rénale ou la combinaison des deux, thyréotoxicose. Il nous restait à noter dans nos formulaires les rensei-

gnements cliniques et biologiques sur certains incidents ou accidents tardifs, màis nous n'en avons pas eu l'occasion.

Résultats

L'expérimentation de Biligram ayant pour but, d'une part l'analyse de ses qualités en tant qu'opacifiant biliaire et d'autre part celle de sa toxicité générale, l'étude des résultats obtenus sera faite séparément.

Densité opaque des voies biliaires

Nous avons tout d'abord classé grossièrement les résultats de nos cholangiographies en:

1. Absence d'opacification - 6 cas, soit 4% du total.
2. Opacification faible et moyenne - 54 cas, soit 36%.
3. Opacification bonne et très bonne - 90 cas, soit 60%.

Suivant le produit utilisé (A - ampoule pour injection intraveineuse directe, ou B - flacon pour perfusion) ces résultats cholangiographiques sont:

1. Trois absences d'opacification des voies biliaires après injection directe, et trois après perfusion de solution à 17%.

2. Le rapport entre le produit utilisé et les résultats médiocres et moyens est de: 28 cas dont la cholangiographie avait été effectuée avec A et 26 avec B (le flacon de perfusion).

3. Dans les bonnes et très bonnes opacifications nous avions utilisé 44 fois l'ampoule et 46 fois le flacon pour perfusion (voir tableau IX).

Tableau n° IX:

Résultats obtenus en fonction du produit utilisé

Produit	Absence d'Op.	Op. moyenne	Bonne Op.	Total
A	3	28	44	75
B	3	26	46	75
Total %	6 4%	54 36%	90 60%	150

On peut remarquer qu'il n'y a pratiquement pas de différence entre la qualité de l'opacité donnée par l'injection ou par la perfusion de Biligram. A l'appui de ces résultats viennent les cholangiographies faites avec les deux produits au même malade: 3 cas. Ces patients ont eu les mêmes résultats cholangiographiques avec l'injection ou la perfusion (on a noté dans un cas une opacification un peu moins bonne lors du deuxième examen, avec le produit B, mais la malade avait subi entre temps une

cholécystectomie avec anastomose bilio-digestive).

Selon l'âge des malades, la qualité de l'opacité obtenue est la suivante (tableau n° X):

Tableau n° X:

Qualité du contraste opaque selon l'âge des malades

(sur 150 examens)

Qualité	GROUPES D'AGE									Total
	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	90	
Absence d'opacif.	0	1	2	0	0	1	2	0	0	6
Opacif. moyenne	0	7	2	11	6	12	12	4	0	54
Opacif. bonne	2	9	12	16	14	17	14	4	2	90
Total	2	17	16	27	20	30	28	8	2	150

Le sexe des patients ne semble avoir aucun rapport avec la qualité des résultats cholangiographiques.

Par contre, le poids des malades joue sur la qualité, car sur les 112 patients dont nous connaissions le poids, il y avait 24 obèses (excès de poids par rapport à la taille) dont 14 ont connu une opacification faible ou moyenne, tandis que deux malades n'ont présenté aucune opacification. (L'un des deux était porteur d'une cirrhose hépatique décompensée; l'autre avait de bonnes fonctions hépatiques, mais avait une aérogrêlie modérée et avait subi un test à la BSP, le matin même.) Chez les huit autres l'opacification était bonne.

Les résultats obtenus en fonction des données biologiques sont assez étroitement liés à celles traduisant l'état des fonctions hépatiques.

Sur les six cas d'absence d'opacification, 2 malades présentaient une hyperbilirubinémie, dont une à 32 mg/l; nous possédions, chez ces six malades, trois courbes de la BSP, mais elles étaient toutes les trois très perturbées (forte rétention - $K < 0,08$); il y avait trois fois une électrophorèse normale, contre trois hypoalbuminémies (albumines < 30g/l); les transaminases (SGOT et SGPT) étaient augmentées 4 fois et deux fois normales; enfin les phosphatases alcalines étaient au-dessus de la normale deux fois, mais deux fois aussi normales.

Dans le cadre des 54 opacifications faibles ou moyennes, 18 patients avaient une hyperbilirubinémie, dont 4 entre 21 et 30 mg/l et deux plus de 30 mg/l; 26 malades présentaient une rétention de la BSP, dont 15 de façon importante ($K < 0,08$); sur 39 électrophorèses, 8 seulement traduisaient

saient une hypoalbuminémie; les transaminases étaient anormalement augmentées 14 fois sur 36, et enfin le taux des phosphatases alcalines l'était 24 fois sur 34.

Pour les patients ayant eu des cholangiographies bonnes et très bonnes, les résultats sont les suivants: sur 71 taux de la bilirubine sanguine, 12 étaient élevés, mais aucun au-delà de 16 mg/l; il y a eu 21 rétentions de la BSP, dont 4 de façon importante, contre 25 courbes normales; 11 hypoalbuminémies pour 55 électrophorèses normales; 16 fois les transaminases étaient augmentées et 13 fois les phosphatases alcalines (tableau n° XI).

Tableau n° XI:

Rapport entre les résultats cholangiographiques et les données biologiques

Qualité du résultat	Bilirubinémie en mg / l				B . S . P .			Albuminemie		Transaminases		Phosphat alcalines		Tot.
	<10	10 - 20	21 -30	>30	norm	Rét. leg.	Rét. fort.	<30 norm.	g/l	norm.	↗	norm.	↗	
Absence d'opacif.	2	3	1	0	-	-	3	3	3	2	4	2	2	6
Opacific. moyenne	27	12	4	2	3	11	15	31	8	22	14	10	24	54
Opacific. bonne	59	12	0	0	25	17	4	55	11	39	16	39	13	90
Total	88	27	5	2	28	28	22	89	22	63	34	51	39	150

Du point de vue d'éventuelles compétitions entre les liaisons aux albumines sériques du produit de contraste et d'autres substances exogènes, nous avons constaté que la prise de médicaments le jour même de l'examen était rare: 10 fois seulement (pilule contraceptive deux fois; antibiotiques 4 fois; extraits thyroïdiens 2 fois et barbituriques 2 fois). Sur ces 10 cas, sept présenteaient une bonne ou très bonne opacification de leurs voies biliaires et les trois autres, moyenne.

En plus, une fois un de nos malades avait subi un test à la BSP le matin même de l'examen radiologique; sa cholangiographie a été négative (le malade était obèse).

En ce qui concerne l'appréciation plus exacte de la densité opaque des voies biliaires, principale d'une part et vésicule de l'autre, de son étalement dans le temps et en fonction de la forme administrée, nous avons fait la moyenne des diagrammes d'opacité de chaque malade. Ainsi nous avons tracé la courbe d'opacité globale du cholédoque, celle de la vésicule ensuite les mêmes, mais en fonction du produit utilisé (A ou B) et finalement des diagrammes de l'opacification de la voie biliaire principale en

l'absence du réservoir vésiculaire (cholécystectomie ou vésicule exclue). Voir les figures 2, 3, 4, 5 et 6.

En notant les divers degrés d'opacité par des chiffres (0=0; ± =1; +=2; +1/2=3; ++=4; ++1/2=5 et +++=6), nous pouvons constater d'après ces diagrammes:

1) Au niveau de la voie biliaire principale

- le point de départ, 20 minutes après la fin de l'administration du produit, est à 1, 9 (2,0 après perfusion et 1, 8 après injection);

- entre la 20^{e} et le 30^{e} minute, la pente augmente jusqu'à 2,25 (2,36 après perfusion et 2,13 après injection directe);

- la croissance continue, mais un peu différente suivant la façon de l'administration: elle reste un peu rapide après injection directe, pour atteindre son sommet à la 45^{e} minute (2,52), tandis qu'après perfusion il y a un plateau entre la 30^{e} et la 45^{e} minute (2,35);

- la décroissance commence après cette 45^{e} minute, lentement pour la forme injectable (2,49 à la 60^{e} minute, 2,1 à 90 minutes et 2,0, 2 heures après l'injection);

- après perfusion, le sommet à peine plus bas que le précédent se situe à la 60^{e} minute (2,4ℰ) d'où commence la décroissance, d'abord lente (2,22) et ensuite plus rapide et atteignant un niveau plus bas (1,57 à la 2^{e} heure, par rapport à 2,0 pour l'injection).

Donc, si le départ est pris plus haut après perfusion (n'oublions pas que le premier cliché est pris 20 minutes après la fin de la perfusion, donc 50 minutes après son début et seulement 24 à 30 minutes après le début de l'injection directe, ce qui donne une avance de 25 minutes au diagramme représentant le produit B), la pente de croissance, par contre, est plus rapide et avec un sommet un peu plus haut après le produit A, et sa décroissance plus lente avec un point minimum un peu plus élevé.

En l'absence du réservoir vésiculaire (cholécystectomies 33 cas et vésicules exclues 23 cas) les diagrammes de la voie biliaire principale sont (figure 4):

A - après injection directe, presque superposable à celui comprenant la vésicule:

- 1,9 à 20 minutes (1,8 pour la précédente courbe)
- 2,30 à 30 minutes (2,13 pour la première
  donc une pente de 0,40 et respectivement 0,33 entre la 20^{e} et la 30^{e} minute;
- 2,50 à la 45^{e} minute (2,52 avec vésicule)

OPACITÉ CHOLÉDOCIENNE en fonction du TEMPS

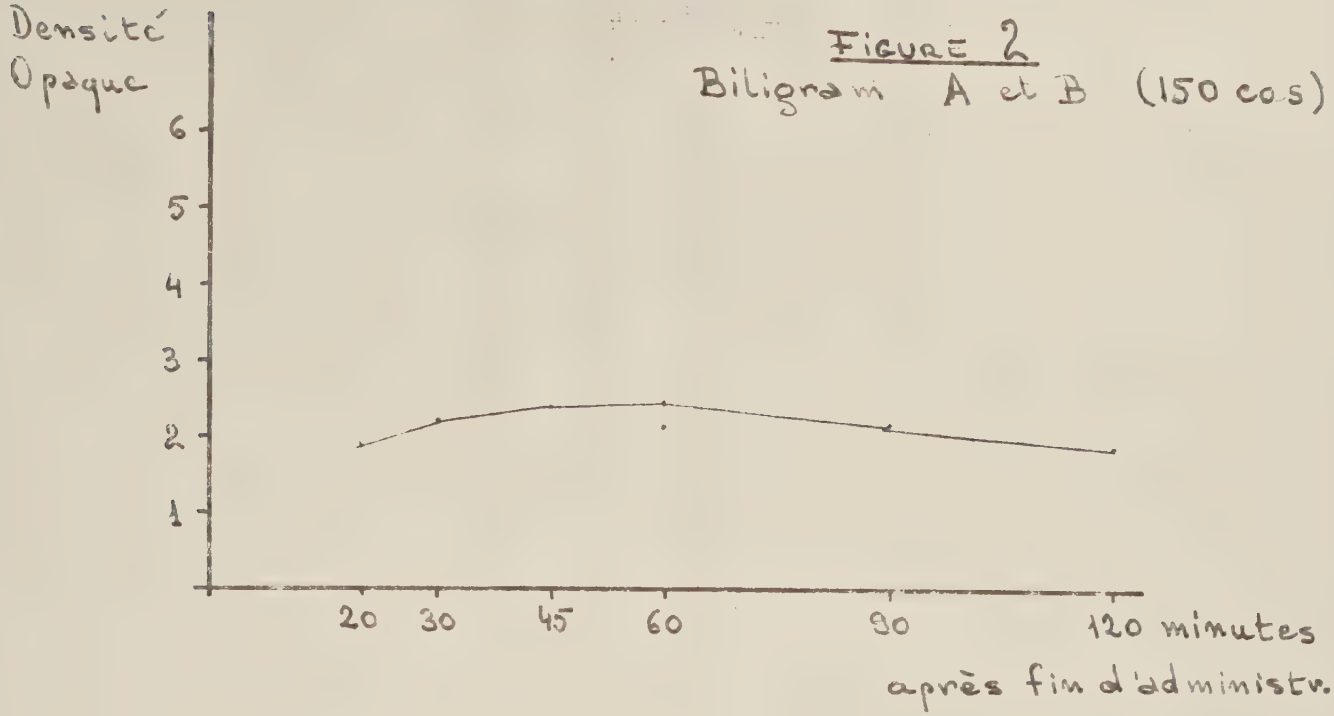


FIGURE 2
Biligram A et B (150 cas)

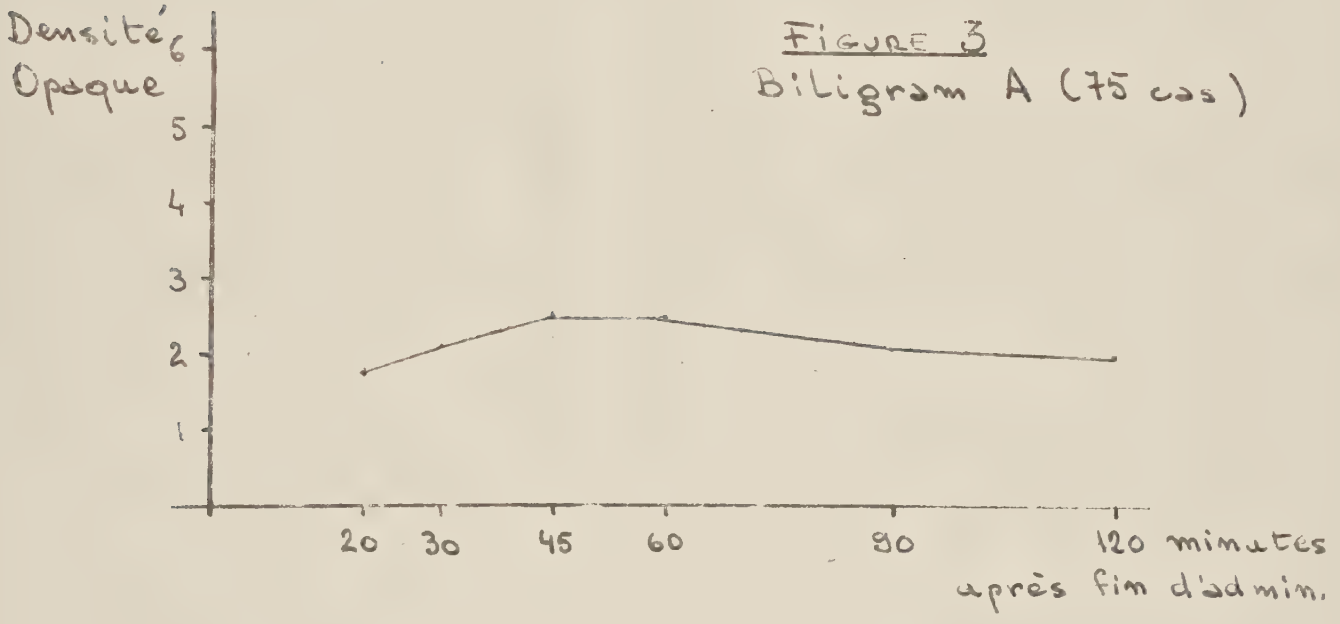


FIGURE 3
Biligram A (75 cas)

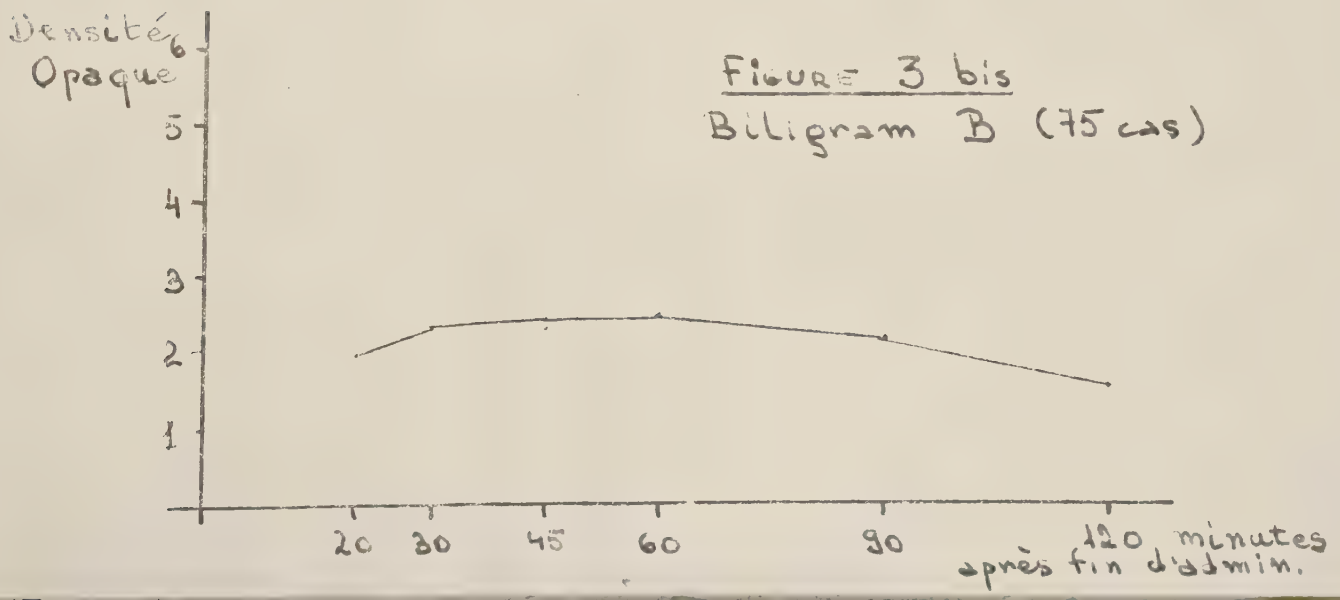


FIGURE 3 bis
Biligram B (75 cas)

Opacité Cholédocienne en fonction du Temps en l'Absence de Vésicule Biliaire

Figure 4

Biligram A

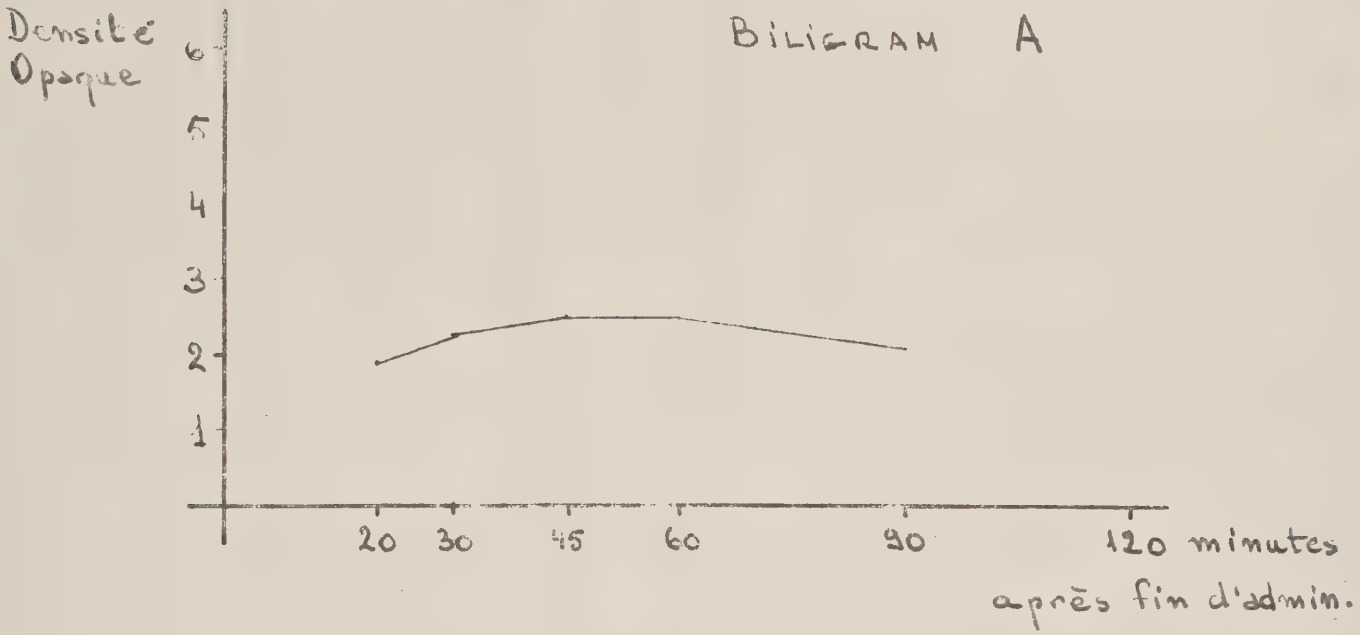
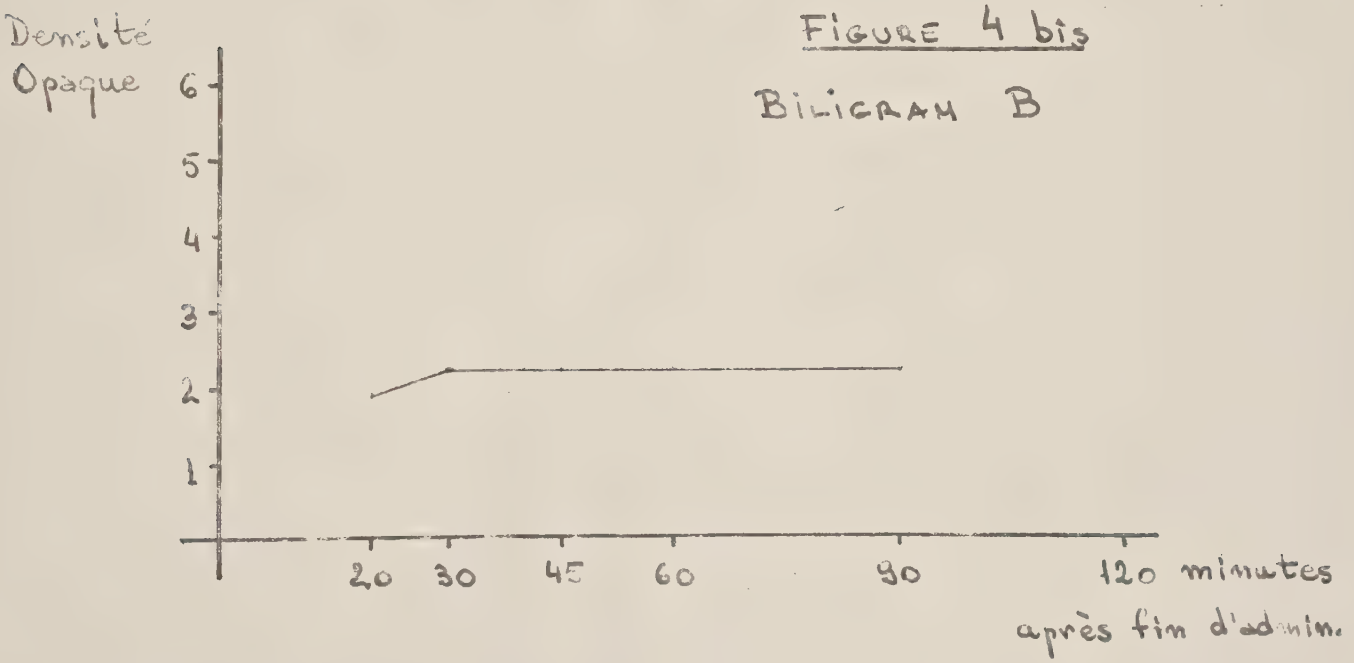


Figure 4 bis

Biligram B



- 2,50 à la 60^{e} minute (2,49 avec vésicule)

- décroissance lente - 2,10 à la 90^{e} minute (même chiffre avec vésicule) et encore 2,10 après 2 heures.

B - après perfusion, on note une légère différence:

- le point de départ est pratiquement le même: 1,9 au lieu de 2,0 avec cholécyste;

- la croissance continue jusqu'à la 30^{e} minute: 2,25 pour 2,35 dans les cholangiographies avec opacification de la vésicule biliaire;

- ensuite, on ne note plus de croissance, mais ni décroissance non plus jusqu'à la 90^{e} minute (2,25).

Malheureusement, nous avions trop peu de clichés pris 2 heures après la perfusion, pour que notre courbe continue à être valable et nous ne savons pas si, comme sur le diagramme 3 bis, la décroissance importante ne se fait pas justement entre la 90^{e} et la 120^{e} minute (de 2,22 à 1,57).

Donc, si on veut résumer les résultats des courbes d'opacification de la voie biliaire principale suivant le Biligram administré, on peut dire que l'intensité et l'étalement de l'opacification se ressemblent beaucoup mais avec: - une opacité initiale plus élevée après perfusion;

- une pente de croissance plus rapide et un sommet plus haut et plus précoce après injection directe;

- une décroissance plus lente avec opacité plus importante deux heures après l'administration du produit, pour l'ampoule injectable.

2) Au niveau de la vésicule biliaire

- le point de départ est très différent suivant qu'il s'agit d'une perfusion ou d'une injection directe: 0,45 après injection directe et 1,69 après perfusion (l'avance de 25 minutes que possède la courbe B après perfusion a beaucoup plus d'importance dans l'opacification du réservoir vésiculaire que dans celle continue de la voie principale);

- la pente de croissance (entre la 20^{e} et la 30^{e} minute est plus rapide après injection, mais sans qu'elle puisse toutefois rattraper son retard (1,09 après A pour 2,05 après perfusion);

- la croissance continue à être rapide entre la 30^{e} et la 45^{e} minute après injection directe, mais quoique moins abrupte, elle l'est aussi après administration du flacon B (1,9 pour A contre 2,6 après B à la 45^{e} minute);

- la courbe de croissance s'adoucit ensuite, mais reste encore un peu

Opacité Vésiculaire en fonction du Temps

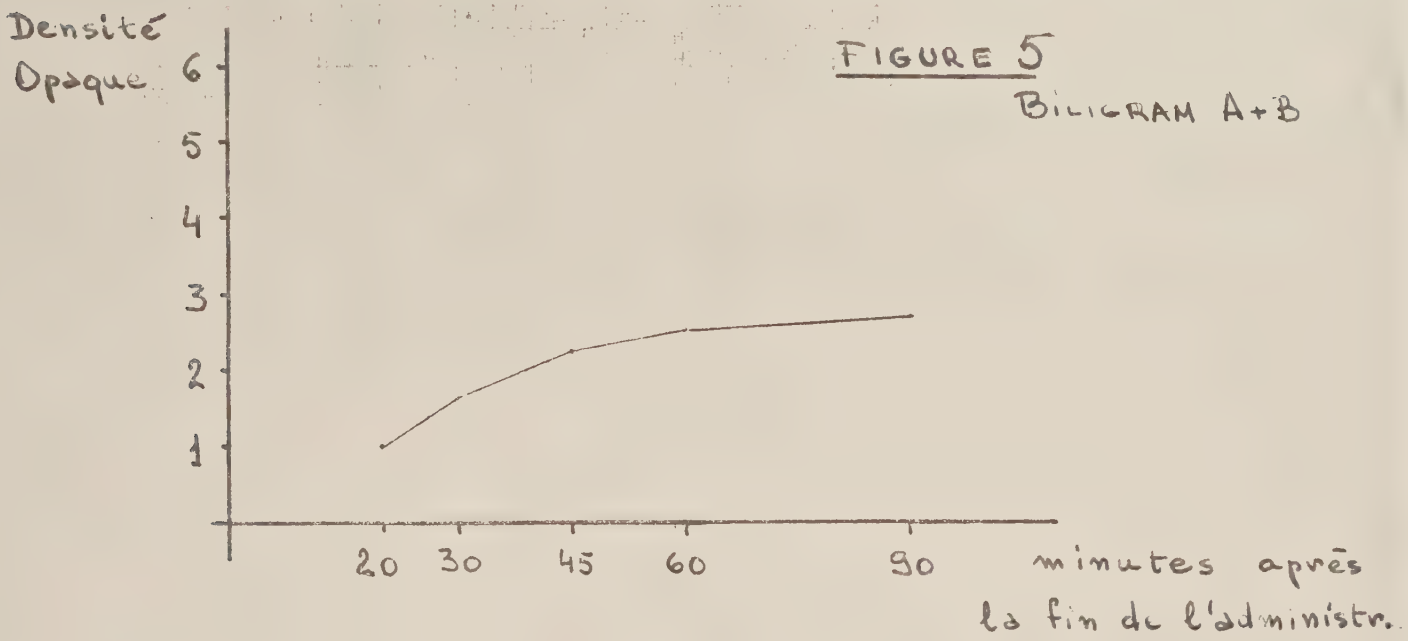


FIGURE 5
BILIGRAM A+B

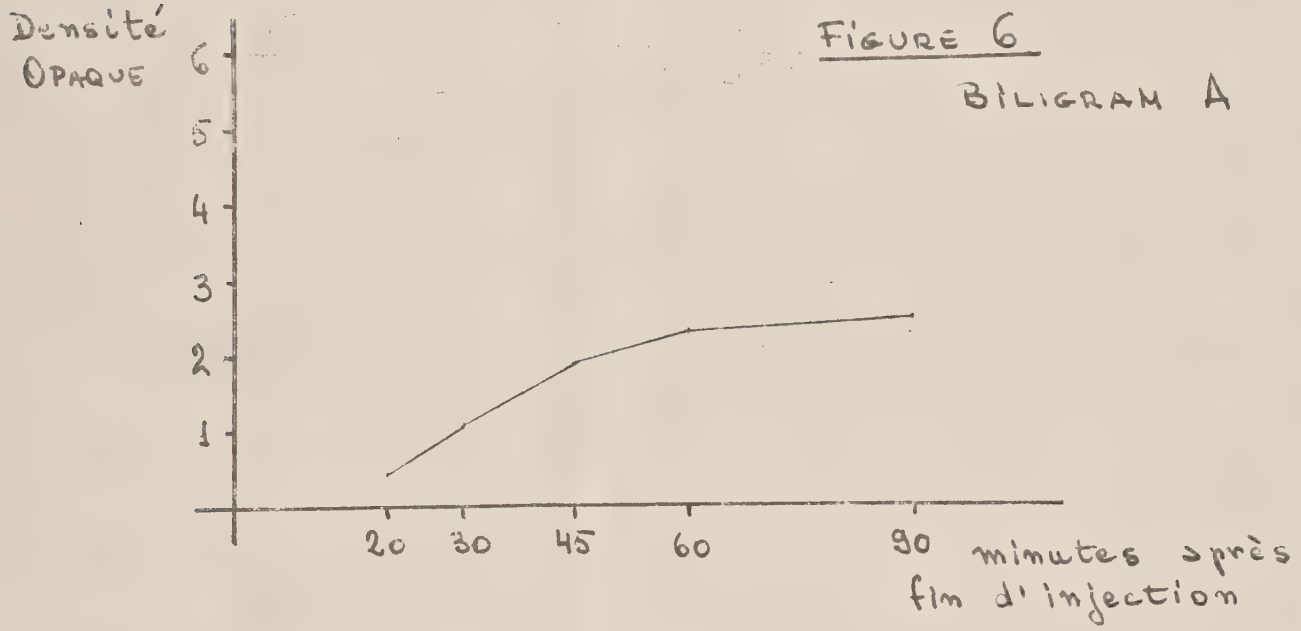


FIGURE 6
BILIGRAM A

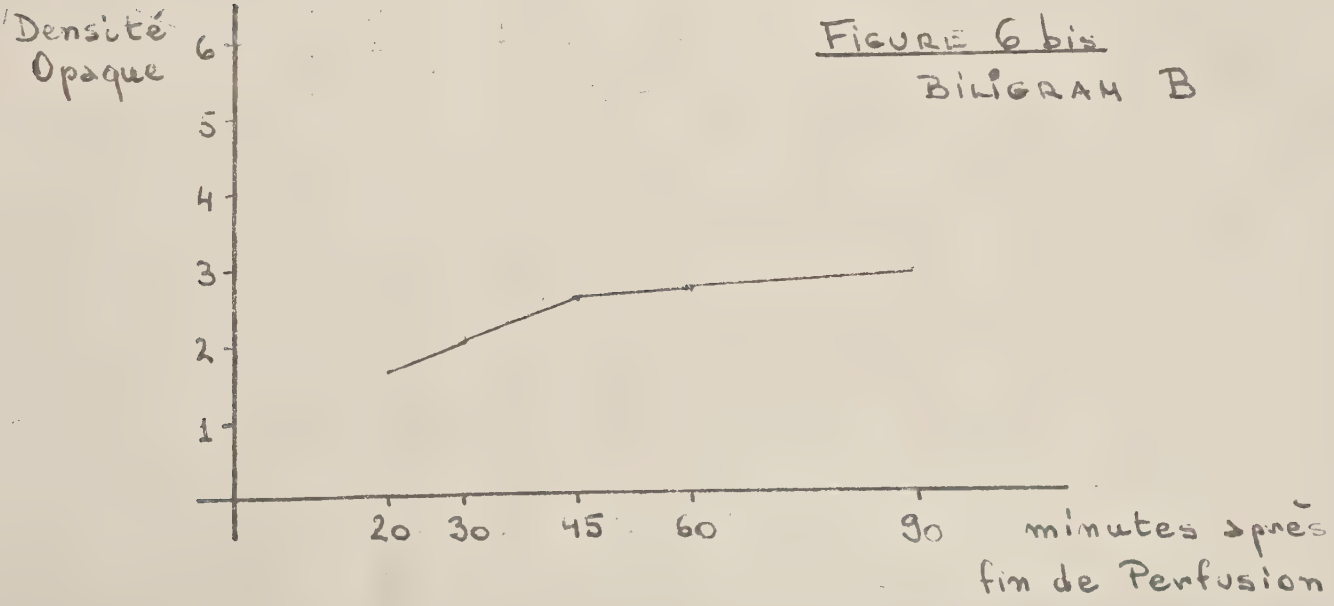


FIGURE 6 bis
BILIGRAM B

plus rapide après l'injection directe (2,32 après A, pour 2,7 après perfusion);

- enfin, une heure et demie après la perfusion, l'opacité atteint un degré de 2,9 tandis qu'après injection, le retard n'étant pas complètement comblé, elle n'est que de 2,5.

Donc, si l'on veut résumer la dynamique de l'opacification vésiculaire en fonction du Biligram administré, on peut dire que:

- sur le cliché initial pris vingt minutes après la fin de l'administration du produit, l'opacité vésiculaire est beaucoup plus importante après perfusion;

- la courbe a une croissance beaucoup plus rapide après injection directe jusqu'à la 60^{e} minute;

- il n'y a pas de décroissance d'opacité 1 heure et demie après l'administration de l'opacifiant;

- l'opacité vésiculaire est plus importante 1 heure et demie après la fin de la perfusion qu'après injection directe.

A part l'intensité de l'opacité vésiculaire, importante est la qualité, c'est-à-dire l'homogénéité du mélange opacifiant - bile et son éventuelle concentration au niveau des parois. Il n'y a eu qu'une seule stratification du produit au niveau de la vésicule. On a noté par contre sur les 95 vésicules opacifiées, 11 fois le phénomène de concentration pariétale (effet de bord en traduction radiographique), 4 cas après injection du produit A et sept fois après perfusion. Sur les 11 cas, il s'agissait 8 fois d'une bonne et très bonne cholangiographie et 3 fois d'un résultat moyen, mais c'était en cours de remplissage de la vésicule que cette image a toujours été présente, s'atténuant ou s'effaçant lorsque l'opacité vésiculaire devenait homogène et intense.

En ce qui concerne les différents artifices employés afin d'améliorer le contraste opaque des voies biliaires, les résultats sont différents suivant la méthode employée.

La codéine, administrée "per os" (2 cuillerées à soupe) a toujours amélioré le degré d'opacité des voies biliaires, mais, étant donné son administration orale, son effet est apparu à des intervalles de temps assez variables (entre 15 minutes et 1 heure).

L'administration d'un repas gras (Bladex) a été faite 4 fois seulement. La visibilité du bas cholédoque et les passages duodénaux en ont bénéficié trois fois, mais l'intensité de l'opacité cholédocienne n'a pas augmenté.

Quant à la réinjection de produit de contraste (toujours 20 ml de

Décroissance Plasmatique de Biligram
en fonction du Temps et du genre d'Administration

Figure 7

Biligram A (12 cas)

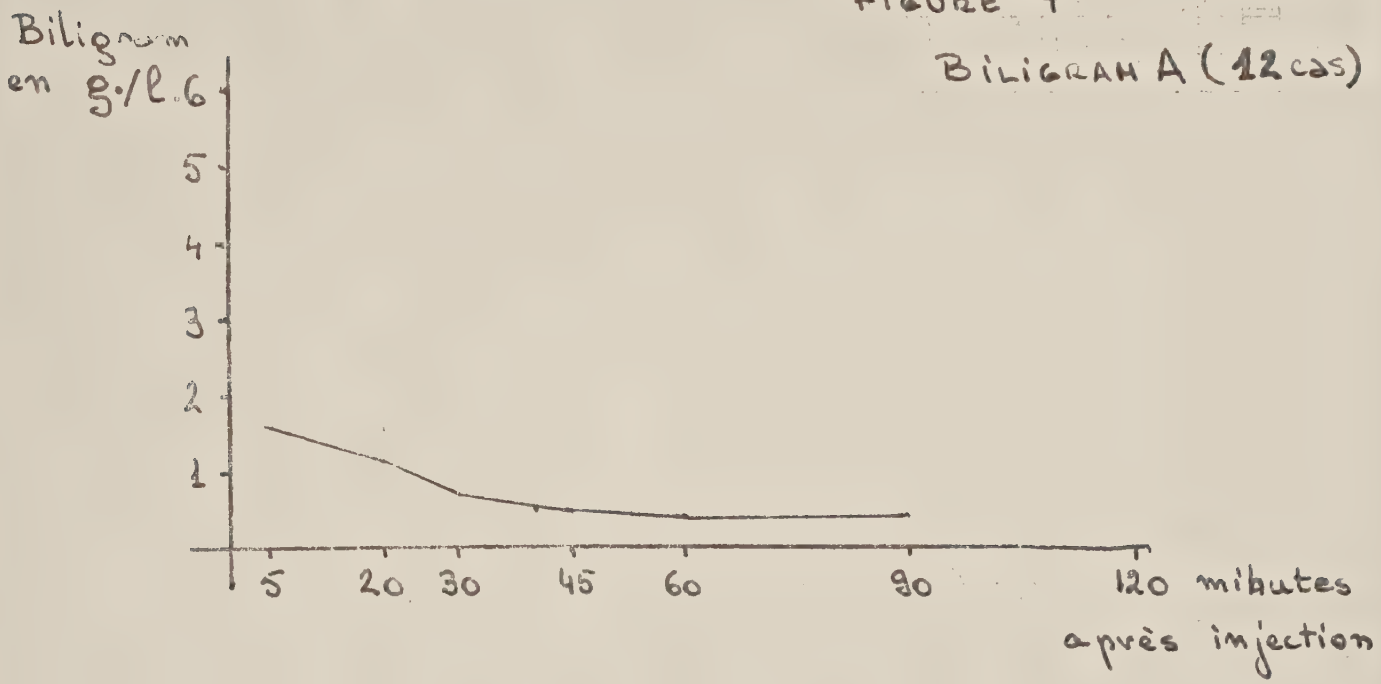
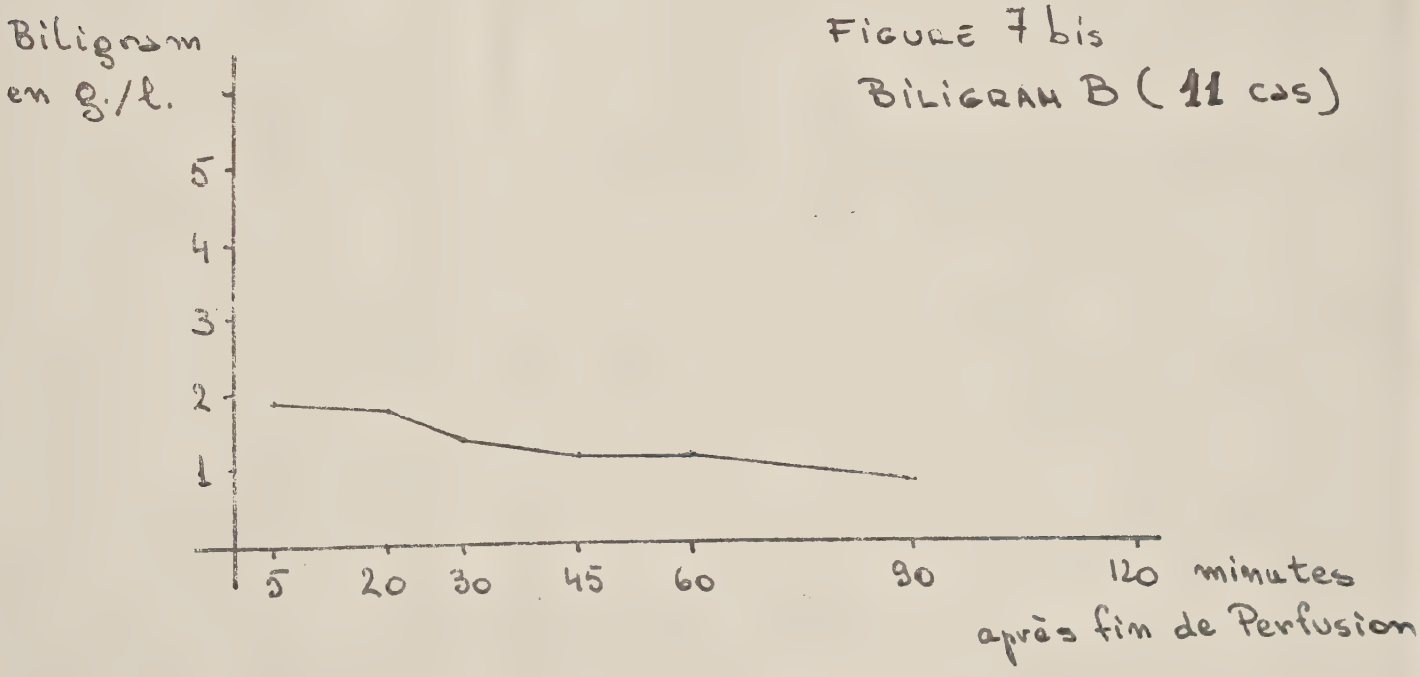


Figure 7 bis

Biligram B (11 cas)



l'ampoule à 35%) nous y avons recouru 7 fois, 5 fois après une première injection de 30 ml du même produit et deux fois après une première perfusion à 17%. Nous l'avons effectué 6 fois 1 heure et demie après la première administration et 1 fois 1 heure après la première injection.

Dans cinq cas, l'opacité cholédocienne ne s'est pas améliorée, mais il y a eu un gain important dans la densité vésiculaire. Deux fois le cholédoque a été plus opaque, mais les deux fois après administration de codéine, juste avant la réinjection.

A noter que toujours (sauf les cas avec codéine) l'importance des passages intestinaux était telle qu'elle gênait l'analyse du bas cholédoque. L'excrétion urinaire a toujours augmenté après réinjection.

En ce qui concerne la pharmaco-cinétique du Biligram, outre sa traduction par les diagrammes d'opacification des voies biliaires, nous avons comparé ces dernières à des courbes de décroissance plasmatique du produit (23 fois) et à des diagrammes d'opacification des voies biliaires.

Sur les 23 examens où nous avons associé à la cholangiographie proprement dite les prises de sang pour calculer la décroissance sanguine du produit, 15 fois l'opacification des voies biliaires était faible ou moyenne et huit fois bonne ou très bonne (tableau n° XII).

Tableau n° XII:

Intensité de l'opacité des voies biliaires en fonction du produit injecté, chez les 23 patients ayant subi une prise de sang

Produit	Opacité		
	Bonne	Faible	Total
A	6	6	12
B	2	9	11
Total	8	15	23

Les courbes de décroissance plasmatique en fonction du produit administré et en fonction du temps sont les suivantes: fig. 9, 10 et 9bis et 10 bis.

Avant d'analyser ces diagrammes, il faut noter qu'ils sont construits avec peu de cas (12 pour A et 11 pour B) et que, surtout, sur les 11 malades ayant reçu une perfusion, 9 ont présenté de mauvais résultats cholangiographiques. On peut exclure de ces neuf cas les trois patients porteurs d'une anastomose bilio-digestive, ce qui donnerait une proportion de bons et mauvais résultats de 5 et 6. Nous avons donc tracé pour chaque

Décroissance Plasmatique de Biligram dans les cas de Bonne Excrétion Biliaire

Figure 8
Biligram A (8 cas)

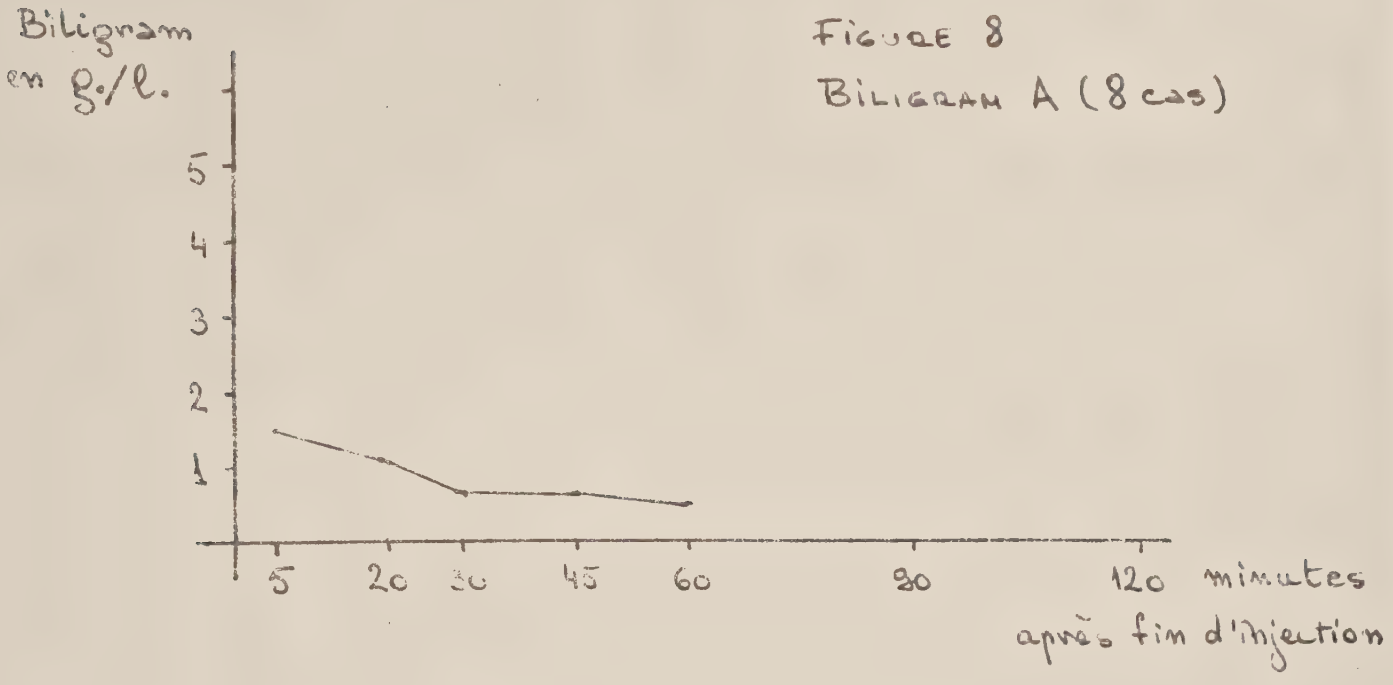
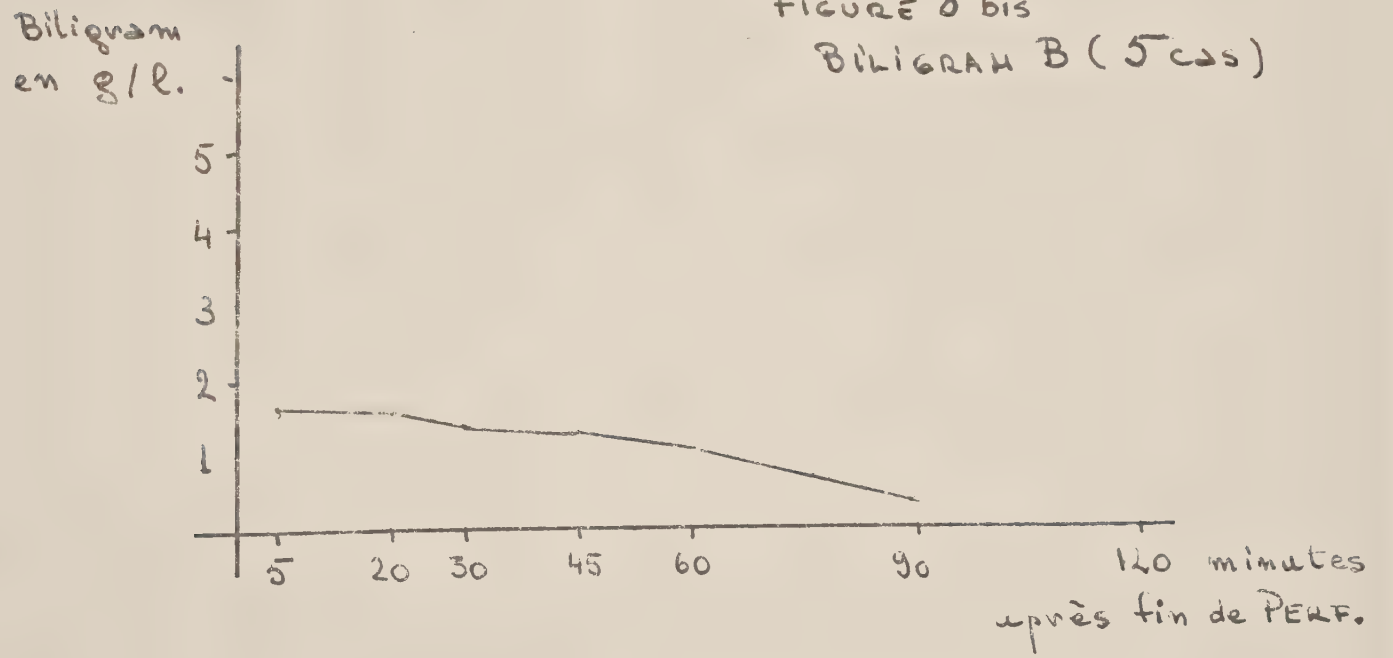


Figure 8 bis
Biligram B (5 cas)



produit deux courbes: l'une pour l'ensemble des malades et l'autre pour les patients ne présentant pas des fonctions hépatiques perturbées (8 patients ayant reçu l'ampoule et 5 la perfusion).

Les résultats semblent être les suivants:

1. Après une ampoule injectable:

- 5 minutes après l'injection, le taux est en moyenne à 1,60 g/l (1,53 si on ne tient compte que des bons résultats);

- la décroissance est rapide jusqu'à la 30^{e} minute, où elle atteint 0,72 g/l (0,70 pour les bons cas);

- cette décroissance se ralentit ensuite: 0,52 à 45 minutes et 0,40 à 60 minutes (0,70 et 0,56 pour les bons résultats seuls).

Etant donné que la différence entre le nombre des malades n'est pas très importante (8 et 12) et surtout que les quatre malades exclus présentaient une opacification moyenne et non faible, ces deux courbes se ressemblent beaucoup.

2. Après perfusion intraveineuse, faite à 11 malades, dont trois avaient des fonctions hépatiques très perturbées et trois autres de façon plus modérée, mais ayant quand même donné des résultats médiocres:

- cinq minutes après la fin de la perfusion, le taux est plus élevé qu'après l'ampoule: 1,90 (mais 1,68 seulement si on ne tient compte que des cinq malades ayant une fonction hépatique normale);

- la pente ne décroît pas rapidement comme après l'injection directe, et les taux sont de 1,82 à la 20^{e} minute, 1,40 à la 30^{e} minute, 1,20 aux 45^{e} et 60^{e} minutes et 0,85 à la 90^{e} minute;

- pour les cinq malades à fonction hépatique normale, la pente n'est pas plus rapide, mais le taux final à la 90^{e} minute est beaucoup plus bas (0,39 au lieu de 0,85).

La différence entre les deux courbes est plus grande qu'après injection directe, car le nombre des malades formant les deux diagrammes est plus différent et surtout parce que, dans le nombre total, on comptait plus de cas avec fonctions hépatiques perturbées et ayant présenté de mauvais résultats.

En conclusion, il semblerait que, après injection directe de 30 ml de Biligram à 35%, le taux à 5 minutes soit déjà plus bas; que la courbe de décroissance soit plus rapide jusqu'à la 30^{e} minute et que, enfin, le taux à 60 minutes soit beaucoup plus bas, quoique la différence s'annule à la 90^{e} minute (si l'on ne tient compte que des cas présentant des fonctions hépatiques normales).

En comparant la qualité de l'opacification biliaire à la décroissance plasmatique de chaque malade, nous avons constaté les résultats suivants:

Parmi les huit bonnes ou très bonnes opacifications, quatre malades n'ayant pas de vraies courbes mais de simples prises de sang 1 heure après injection ou perfusion, présentaient des taux plasmatiques très bas (0; 0,10; 0,30; 0,40 g/l). Les quatre autres avaient une décroissance rapide entre la 5^{e} et la 30^{e} minute, pour ralentir beaucoup trois fois et continuer à être rapide une fois.

Dans les courbes accompagnant les opacifications faibles ou moyennes on note deux phénomènes différents: sur les 15 malades, huit présentaient des taux plasmatiques encore élevés une heure après l'administration du produit; deux d'entre eux avaient une décroissance très lente en début de courbe.

Les sept autres présentaient un taux plasmatique bas à une heure: quantre d'entre eux étaient cholécystectomisés avec anastomose bilio-digestive, un avait une pancréatite aiguë avec beaucoup de gaz intestinaux et les deux autres rien à signaler (tableau n° XIII).

Tableau n° XIII:

Taux plasmatiques du Biligram, en fonction du résultat radiographique de l'opacité biliaire

Résultats	Courbe début			Taux tardifs			Total
Cholangiog.	Rapide	Lente	Total	Elevées	Bas	Total	malades
Mauvais	1 (0)	2	3 (2)	8	7 (2)	15 (10)	15
Bons	4	0	4	3	4	7	8
Total	5	2	7	11	11	22	23

Si, parmi les résultats médiocres, on ne met pas sur le compte d'une mauvaise sécrétion et excrétion hépatique les quatre cas de cholécystectomie avec anastomose bilio-digestive, qui présentaient tous une inondation grêle de produit opaque, ni le cas de pancréatite aiguë avec distention gazeuse grêle et colique, le tableau se transforme en: pente rapide de début - aucune; taux tardifs bas - 2 au lieu de 7.

En ce qui concerne l'excrétion urinaire de Biligram, les résultats constatés sont les suivants:

Sur 96 clichés pris 20 minutes après l'administration du produit, 43 ne présentaient aucune opacification urinaire, soit 44,5%; 18 malades avaient une excrétion très faible ($\pm$ ou 1) soit 19%; 22 une sécrétion moyenne (+ ou 2) soit 22,5%; 13 cas d'opacification assez importante

Opacité Urinaire en fonction du Temps

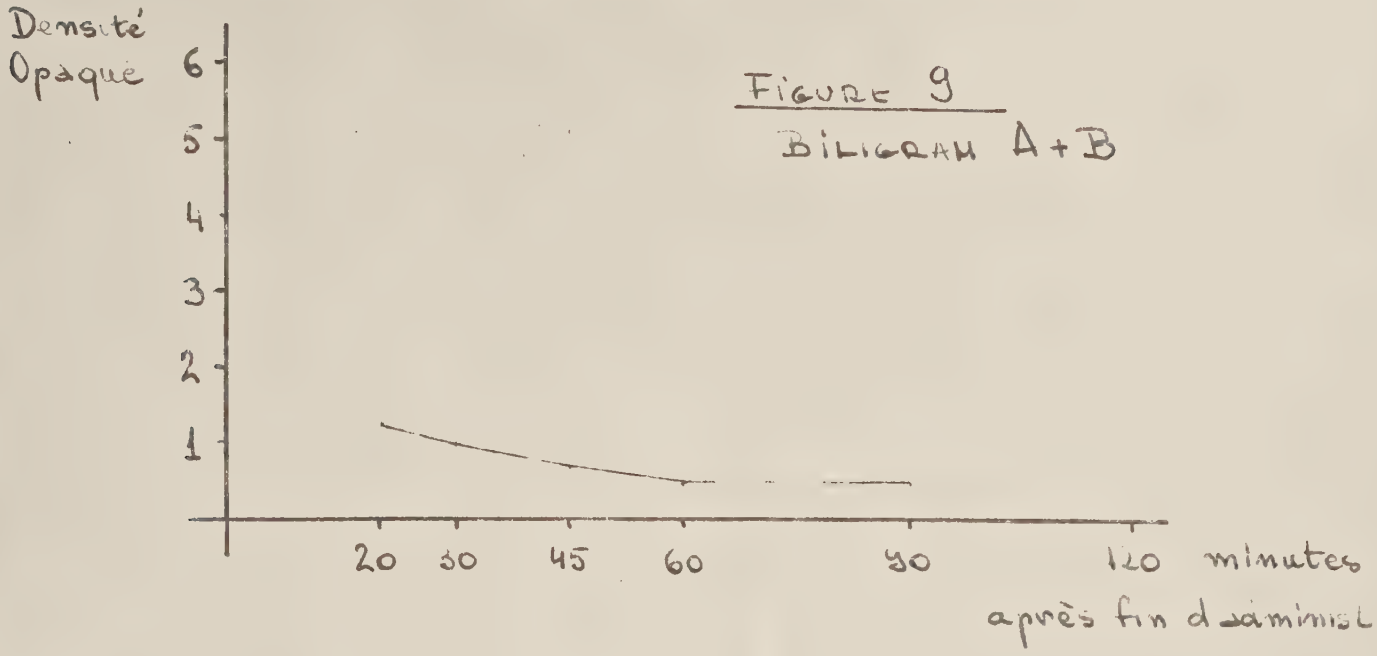


Figure 9
Biligram A+B

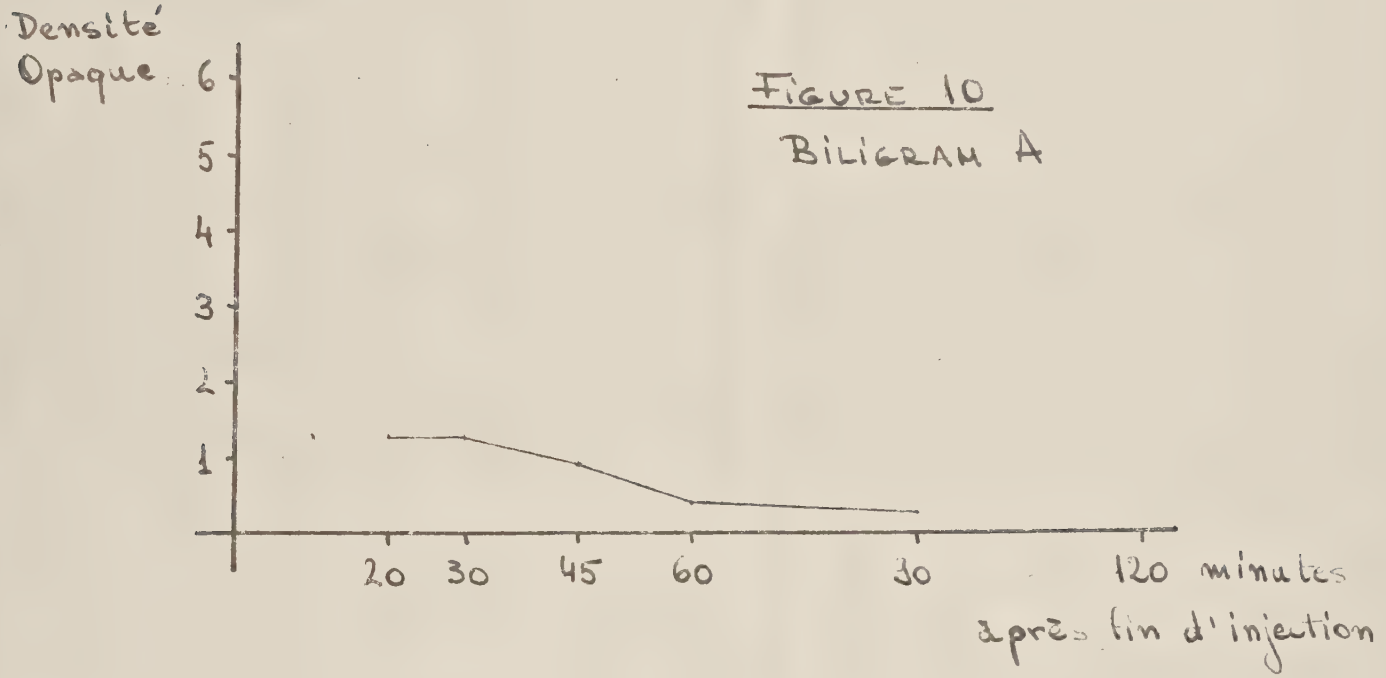


Figure 10
Biligram A

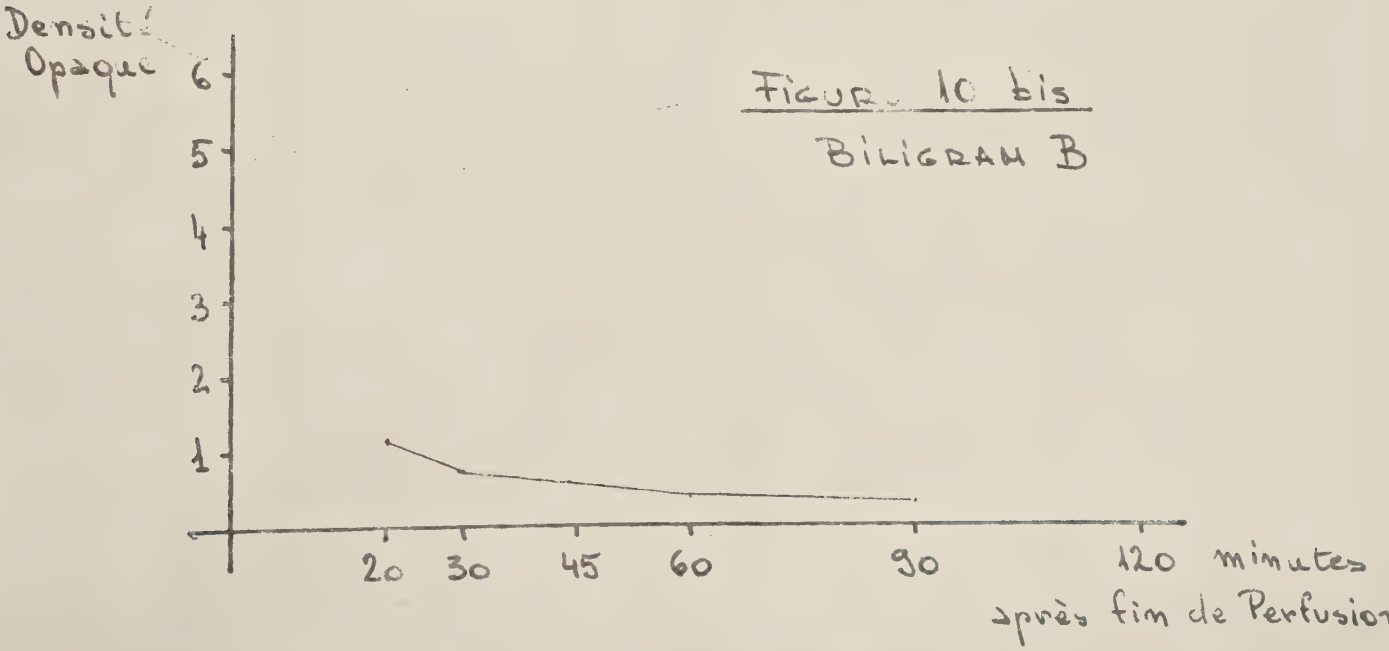


Figure 10 bis
Biligram B

(+1/2 et ++ ou 3 et 4), donc 14% et il y a eu deux cas de forte opacification des voies urinaires (++ 1/2 ou 5) ne dépassant toutefois pas celle des voies biliaires, laquelle était très intense dans ces deux cas. A noter que les proportions sont à peu près identiques, qu'il s'agisse de perfusion de produit à 17% ou d'injection directe d'une ampoule à 35%; toutefois les deux cas d'excrétion urinaire intense appartiennent au groupe des perfusions.

Ensuite, l'opacité urinaire diminue en fonction du temps, constamment et régulièrement, mais moins vite en début de courbe (entre la 20^{e} et la 30^{e} minute) après injection de 30 ml de Biligram A qu'après perfusion (voir figures 7 et 8). La courbe est donc rapide entre la 20^{e} et la 30^{e} minute, pour devenir douce ensuite, après perfusion, tandis qu'elle ne commence à être rapide qu'après la 30^{e} minute et lente après la 60^{e} minute, dans les cas d'injection directe d'une ampoule.

Parmi nos 143 malades, trois présentaient une insuffisance rénale: l'un avait une urée sanguine à 2g80/l et une créatininémie de 18 mg/l, un autre un taux de créatinine sanguine de 16 mg/l. Aucun n'a présenté de sécrétion ou d'excrétion urinaire du produit opaque, mais tous les deux possédaient une excrétion biliaire du rpoduit. Le troisième, qui avait une urée sanguine à 0,92 g/l, était un cirrhotique aux fonctions hépatiques perturbées et ictérique (bilirubinémie à 31 mg/l, albumines sériques à 25 g/l). Il a eu une excrétion urinaire nulle et une très faible opacification des voies biliaires; on a noté par contre une opacification assez importante du grêle.

Dans les cas inverses, d'absence d'opacification des voies biliaires, sur 6 malades, trois n'ont présenté aucune excrétion urinaire et les trois autres une opacification faible (2: ± et 1: +).

Résultats diagnostiques

Parmi les 150 examens que nous avons effectués, nous avons noté 72 signes radiologiques anormaux, chez 63 malades:

22 fois la vésicule était exclue, dont trois fois avec calcul opaque cystique ou du collet vésiculaire. Toutes confirmées chirurgicalement;

il y a eu 14 lithiases radioopaques de la vésicule, dont 11 confirmées opératoirement;

8 diagnostics de lithiase radiotransparente de la vésicule (toutes confirmées;

1 vésicule atrophique contenant de la boue calcique (non confirmée par la chirurgie);

9 calculs de bas cholédoques, tous confirmés;

8 obstacles pancréatiques du bas cholédoque, dont six opérés et confirmés;

3 obstacles du bas cholédoque, de cause indéterminée, dont un seul opéré (adénomyose de la papille);

1 refoulement des voies intrahépatiques par une masse (kyste hydatique non calcifié per op.)

1 dilatation très importante de la voie biliaire principale, non explorée;

4 mégavésicules, non explorées;

1 opacification parabiliaire, mûriforme, chez un malade présentant une pancréato-céphalectomie, un drainage du Wirsung et d'un faux kyste du pancréas. Non exploré.

Nous avons connu aussi deux erreurs diagnostiques:

1 fois, en moins, chez une malade présentant une mauvaise opacification, nous n'avons pas fait le diagnostic de lithiase vésiculaire. Le diagnostic opératoire a été de vésicule scléro-atrophique avec pus et calculs;

1 fois, au contraire, nous avons fait le diagnostic de calcul restant du bas cholédoque, après cholécystectomie (confirmant une image transparente, polygonale et constante visible au cours de deux cholangiographie par drain de Kehn). Le malade a été réopéré, sans que l'on trouve de calculs restants.

Toxicité de Biligram

Au cours de nos 150 examens cholangiographiques nous avons noté 33 fois la présence d'effets secondaires. Dans 22 cas il s'agissait de phénomènes apparus pendant ou tout de suite après une injection directe de Biligram injectable et 11 fois au cours d'une perfusion.

Les sensations ressenties par les patients ont été la plupart du temps très bénignes (mauvais goût, éternuements, nausées), mais il y a eu un cas de choc respiratoire avec dyspnée asthmatiforme chez une femme asthmatique non prémédiquée (tableau n° XIV).

Donc les phénomènes les plus fréquents sont les nausées, qui apparaissent presque exclusivement pendant l'injection directe (11 fois sur 12). Elles sont survenues 11 fois pendant l'administration du produit et

Tableau n° XIV:

Signes et nombres de cas après administration intraveineuse ou en perfusion de Biligram.

Symptomatologie des effets secondaires	PRODUIT A	PRODUIT B	Total
Mauvais goût	4	0	4
Bouffées de chaleur	2	1	3
Nausées	11	1	12
Vomissements	3	1	4
Piccotements laryngés	1	1	2
Gorge seche	1	0	1
Eternuements	5	0	5
Toux	1	0	1
Catthare	1	1	2
Dyspnée	0	1	1
Choc respiratoire	0	1	1
Frissons	1	0	1
Etourdissements	0	1	1
Céphalées	0	1	1
Erythème	3	2	5
Papules ou vèsicules	1	4	5
Prurit	1	2	3
Oedème de Quincke	0	1	1
Envie d'uriner	0	1	1
TOTAL	35	19	54
Nombre de cas	22	11	33

une fois 15 minutes après. Dans quatre cas elles ont été assez fortes pour provoquer des vomissements. Cette sensation désagréable a duré moins de trois minutes 8 fois, 2 fois pendant 8 et 10 minutes et une fois (le cas de la perfusion) 20 minutes. Deux fois seulement nous avons été obligés d'administrer une médication curative (4 et 8 mg de Soludécadron i-v). Une fois, la malade étant asthmatique, elle avait eu une prémédication (4 mg Soludécadron et 5 ml d'Hémocapramol).

Suivent, par ordre de fréquence, les éternuements (5 cas), tous les cinq après injection directe, les phénomènes cutanés comme l'érythème localisé au point d'injection (2 fois) ou généralisé (3 fois) et le prurit (5 fois). Ces signes, à part l'éternuement, sont apparus de façon à peu près égale pour les deux administrations de Biligram.

Enfin, le mauvais goût (amer) a été rencontré quatre fois, exclusivement pendant l'injection intraveineuse directe.

Le seul incident grave, qui a nécessité une réanimation médicale (Oxygène, Caréna, Hémocapramol, Soludécadron 28 mg), est dû à l'absence de prémédication chez une jeune femme asthmatique qui, ayant subi une urographie une semaine auparavant, n'avait présenté aucun effet secondaire, mais avait été prémédiquée (Soludécadron 8 mg et Hémocapramol 10 ml). Cette femme a commencé à avoir une dyspnée expiratoire 15 minutes après le début de la perfusion, après administration de 50 ml de Biligram à 17%. Très rapidement la dyspnée s'est accentuée et la patiente a fait une insuffisance respiratoire aiguë qui, d'ailleurs, a cédé très rapidement (2 minutes) à l'administration d'O_2, de corticoïdes et de Caréna.

Il y a eu un deuxième incident qui nous a forcés à interrompre la perfusion de Biligram: une jeune femme sans antécédents d'hypersensibilité, qui, au bout de 40 ml de perfusion de Biligram à 17%, a présenté un érythème généralisé avec prurit, papules urticariennes, catarrhe nasal et début d'oedème de Quincke. On a fait céder les symptômes en 10 minutes en arrêtant l'administration du produit et en injectant 36 mg de Soludécadron, 10 ml d4Hémocapramol, 1 ampoule de Polaramine et une de Phénergan.

Quant aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux produits de contraste iodés ou souffrant d'une maladie allergique, il y en a eu cinq.

a Deux femmes asthmatiques, dont l'une est celle ayant fait le choc

respiratoire. L'autre avait reçu une prémédication (4 mg Soludécadron et 5 ml Hémocaptamol). Elle s'est plainte de nausées passagères pendant l'injection, mais d'aucun symptôme respiratoire.

Les trois autres présentaient des antécédents d'hypersensibilité aux produits de contraste:

Dans un cas, nous avons administré 300 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et il n'y a eu aucun effet secondaire pendant ou après l'injection d'une ampoule de 30 ml de Biligram.

Dans un autre cas, malgré 16 mg de Soludécadron, le malade a ressenti pendant la perfusion (5 à 10 minutes après le début de la perfusion) des picotements laryngés, des étourdissements passagers et une envie de miction.

Enfin, dans le dernier cas, il s'agissait d'un malade qui avait fait une semaine auparavant, au cours d'une cholangiographie (avec Transybilix), un choc avec frissons intenses et collapsus; ce malade était en mauvais état général et avait 39,8°C de fièvre (accesd'angiocholite). Nous le connaissions de longue date (il avait eu des cholangiographies avant sa cholécystectomie) et nous ne l'avons pas prémédiqué. Il était subfébrile le jour de l'examen. Il n'a ressenti aucune gêne.

Quant aux incidents ou accidents tardifs, nous n'en avons constaté aucun. Nous avons effectué deux cholangiographies à deux malades en insuffisance rénale, sans noter d'altération de leur diurèse ou de leur taux de créatinine sanguine dans les jours suivants.

Il en va de même pour les six malades qui présentaient un taux élevé de la bilirubinémie: nous n'avons pas constaté de troubles du système nerveux central.

La tension artérielle a été prise avant et 10 minutes après l'administration du produit, 25 fois. Elle n'a pas changé (augmenté ou diminué >1) dans 22 cas. La maxima a légèrement baissé dans 3 cas (2 fois de 2 cm Hg, 1 fois de 2,5 cm Hg).

Interprétation et Discussion des Résultats

Contraste opaque des voies biliaires

Il apparaît donc que, sur 150 cholangiographies intraveineuses faites avec Biligram - Schering, nous avons obtenu 60% de bons et très bons résultats (90 cas), 36% d'opacifications faibles ou moyennes (54 cas) et 4% d'absence complète d'opacification des voies biliaires (6 cas).

Comme le montre le tableau n° IX, le nombre de bonnes ou mauvaises opacifications est, à deux malades près, le même, que l'examen ait été fait par injection intraveineuse directe ou en perfusion.

Absence d'opacification

Il y a eu six cas, dont trois avaient reçu une injection directe de Biligram A et les trois autres une perfusion passée en 30 minutes.

Deux patients avaient des fonctions hépatiques perturbées (le premier, un cirrhotique, avait une bilirubinémie totale de 30 mg/l et une rétention très importante de la BSP - pente de 0,03; le deuxième, qui avait une bilirubinémie de 19 mg/l, présentait des lésions d'hépatite à la biopsie). Tous les deux ont reçu le Biligram par injection directe.

Le troisième malade était porteur d'une cirrhose éthylique, mais n'avait pourtant pas de grosses perturbations, du moins apparentes, de ses fonctions hépatiques. A part une rétention importante de la BSP (K=0,05 au lieu de $\geqslant$ 0,13), sa bilirubinémie, les phosphatases alcalines et les transaminases étaient dans les limites du normal. Sur les clichés, on notait une calcification arrondie de l'hypocondre droit (lithiase probable) et il nous a semblé noter une aérobilie (le malade ayant une ascite et aérogrélie, l'interprétation a été difficile). Il n'y a pas eu de vérification chirurgicale. Nous n'avons jamais observé de produit opaque au niveau des anses grêles, ce qui prouve l'absence d'excrétion au niveau des voies biliaires et non une simple fuite par une fistule bilio-digestive possible. Ce malade avait reçu lui aussi une injection directe, effectuée en quatre minutes.

La quatrième malade, une jeune femme de 26 ans, était porteuse depuis 15 jours d'un drain de Kehr, après cholécystectomie pour lithiase vésiculaire et cholédocienne. Elle présentait plusieurs calculs restants de la voie biliaire principale dont au moins deux en amont du cholédoque (vérification opératoire). Le drain de Kehr, qui non seulement permet une fuite de la bile opaque, mais, court-circuitant le cycle entéro-

hépatique des sels biliaires, diminue la cholérèse, plus la lithiase du canal ou des canaux hépatiques, explique l'absence d'opacification chez cette jeune femme ayant une bilirubinémie à 10 mg/l.

Le cinquième malade était obèse, avait une fonction hépatique intègre, mais sa courbe d'excrétion de la BSP avait été effectuée le matin même. Il pourrait s'agir d'une compétition de transport au niveau de l'hépatocyte, sans que l'on puisse toutefois l'affirmer.

Enfin, notre dernier malade, hospitalisé d'urgence pour un syndrome abdominal aigu, avait une amylasémie de 1200 unités Somoguy. Il s'agissait d'une pancréatite aiguë chez un homme de 79 ans; on sait que la congestion pancréatique peut produire une stase aiguë au niveau des voies biliaires, augmentant la pression intracanalaire, qui pourrait ainsi dépasser la pression de cholérèse.

Les trois derniers malades avaient été perfusés pendant 30 minutes avec le Biligram B.

Opacifications faibles et moyennes

Nous avons obtenu à 54 reprises des résultats médiocres et nous avons essayé d'analyser les causes, directes ou indirectes, de la médiocrité de ces examens.

Si le sexe et l'âge du malade jouent un certain rôle dans l'indication de la cholangiographie intraveineuse (plus de femmes que d'hommes, surtout dans le groupe des cholécystectomisés, avec une prédominance d'âge dépassant la quarantaine - 70% dont 38% entre 61 et 80 ans), ces deux facteurs ne semblent contribuer en rien à la qualité des résultats obtenus. Notons que si les deux cas ayant moins de vingt ans ont connu de très bons résultats cholangiographiques, il en a été de même pour les deux patients ayant plus de 90 ans (voir tableau n° X).

Le poids du malade est par contre plus lié à la qualité du contraste opaque. Sur 24 cas d'obésité, nous avons obtenu des résultats médiocres ou moyens 16 fois (66%). A cet effet participe bien sûr en très grande partie la mauvaise qualité radiographique due au diffusé, au kylovoltage élevé, qui contribuent à effacer les contrastes opaque; mais il peut s'agir aussi d'un facteur intrinsèque, lié à la pharmacokinésie de l'opacifiant dont la répartition au niveau des espaces extra et même intra-cellulaires serait perturbée (18).

A part ces données générales sur le malade (sexe, âge et poids) il est important de différencier, dans le cadre de ces cholangiographies médiocres ou moyennes, celles qui semblent dues à des causes extrinsèques

au foie et celles qui ont pour cause une perturbation à un niveau quelconque du transport hépatique de l'opacifiant.

Ainsi, dans nos 54 cas, il y avait treize malades porteurs soit d'une anastomose bilio-digestive, soit au moins d'une sphinctérotomie et dont l'opacification de la voie biliaire principale aurait été bonne sans l'incontinence de cette voie et l'inondation du grêle.

Trois autres cas présentaient une telle distension gazeuse intestinale (2 aérogrêlies et 1 aérocolie) que les radiographies standard étaient illisibles, malgré une bonne excrétion biliaire de l'opacifiant. Les coupes tomo et zonographiques ont pu remédier à cet inconvénient.

Enfin, un dernier cas, où le patient avait un immense kyste hydatique calcifié, occupant tout l'hypocondre droit. L'opacification était bonne et l'examen réussi grâce aux tomographies.

Donc, il s'agit en somme de 17 cas de bonne excrétion biliaire du Biligram, mais dont le résultat radiographique est médiocre ou moyen.

Cela réduirait nos cas de mauvaises opacifications des voies biliaires à seulement 37, soit 24%. Nous avons donc essayé d'analyser les facteurs biologiques, intrinsèques qui ont pu causer ou favoriser la médiocrité de l'opacification biliaire de ces 37 malades (voir tableau n° XI):

18 fois, nous avons noté une hyperbilirubinémie, dont six au-delà de 21 mg/l et deux dépassant 31 mg/l.

On a compté 26 cas de rétention de la BSP, mais quinze fois seulement de façon importante ($K < 0,08$). A noter que 10 fois cette rétention était associée à une élévation de la bilirubinémie et que 5 fois seulement elle ne l'était pas. Les transaminases hépatiques avaient plus souvent des valeurs normales qu'augmentées (22 contre 14), rapport d'ailleurs équivalent dans les bonnes opacifications. Les phosphatases alcalines ont été plus souvent anormalement élevées dans les mauvaises opacifications (24 fois sur 34) tandis qu'elles étaient plus souvent à un taux normal dans les bonnes opacifications (39 fois sur 52). Mais, encore une fois, ces taux augmentés ont été rarement seuls et accompagnaient le plus souvent d'autres lésions des fonctions hépatiques (17 fois). Quant à la fonction de transport de l'opacifiant par les albumines plasmatiques, elle ne semble pas jouer dans notre série un rôle important dans la qualité des résultats cholangiographiques. Sur 39 électrophorèses effectuées dans nos cas d'opacification médiocre, 8 seulement étaient perturbées dans le sens d'une hypoalbuminémie (<30 g/l). Chaque fois, d'ailleurs, associée à d'autres

perturbations biologiques.

A l'inverse, dans la série des bonnes opacifications on remarque 59 bilirubinémies normales contre 12 seulement augmentées et aucune au-dessus de 16 mg de bilirubine totale/litre. Quant à la BSP, sur 46 courbes, 25 ont été normales, 17 présentaient une rétention légère et seulement quatre une courbe dont la constante K était plus basse que 0,08. Sur 52 valeurs des phosphatases alcalines, 39 ont été normales.

Donc, ce qui semble, dans notre série de 150 malades, influencer le résultat des cholangiographies est premièrement la bilirubinémie élevée (22 fois dans les résultats mauvais ou nuls, donc 45%) et surtout au-dessus de 16 mg/l (zéro fois dans les bons résultats). Une bilirubinémie normale a été rencontrée dans 83% des bonnes opacifications.

La rétention de la BSP semble aussi jouer son rôle, mais quand elle est importante seulement. Une rétention légère est rencontrée dans la même proportion, que l'opacification soit bonne ou mauvaise. Par contre, on n'a eu que quatre fortes rétentions au cours des bonnes opacifications contre 15 au cours des faibles résultats. Mais, encore une fois, dans 10 cas elles s'associaient à une hyperbilirubinémie.

Si, dans notre série, les transaminases et l'hypoalbuminémie ($<$30 g/l) ne varient pas beaucoup en fonction du résultat obtenu, les phosphatases alcalines ont souvent été augmentées dans les mauvaises opacifications et souvent normales dans les bonnes. Mais, là aussi il y a eu le plus souvent une association avec l'hyperbilirubinémie et la rétention de la BSP (17 fois sur 24).

En ce qui concerne les compétitions entre substances exogènes et produit de contraste, pour leur liaison aux albimines sériques, nous avons vu que sur les 10 patients qui avaient pris des drogues le jour de l'examen 7 avaient eu des résultats bons ou très bons.

Quant au cas déjà cité qui avait subi une épreuve à la BSP le matin même, si son absence d'opacification a un rapport avec celle-ci, il s'agit d'une compétition au niveau de l'extraction hépatique.

Comment interpréter les courbes d'opacification des voies biliaires en fonction du Biligram administré (Ampoule injectable ou flacon perfusable)?

Le diagramme de la densité opaque de la voie biliaire principale est une traduction plus fidèle de l'élimination biliaire de l'opacifiant que celui du réservoir vésiculaire. Or si l'on tient compte du fait que le premier

cliché est pris vingt minutes après la fin de la perfusion, donc 50 minutes après son début, tandis que ce délai se réduit à 24-30 minutes après le début de l'injection directe, on constate que (fig. 2, 3, 3 bis, 4 et 4 bis): l'opacification des canaux biliaires est plus rapide après injection directe. On peut tenter d'expliquer ce phénomène par le débit important de l'opacifiant au niveau de la circulation hépatique, permettant une saturation immédiate et efficace de sa capacité de transport maximum. Ceci va à l'encontre de l'hypothèse le plus souvent admise comme quoi plus l'administration de l'opacifiant est rapide, plus sa liaison aux albumines sériques est faible et "donc" son élimination biliaire compromise. De nos résultats, il ressortirait plutôt le contraire: moins l'opacifiant est lié aux albumines, plus vite il est capté et transporté par l'hépatocyte. Ces résultats concorderaient donc avec l'opinion de Lasser, Knoeffel

Si le sommet de la courbe est plus précoce après injection directe qu'après perfusion, leur hauteur, traduisant l'intensité opaque, est la même (2,48 et 2,52).

Quant à la décroissance de l'opacité, elle se fait dans les deux cas à partir d'une heure après l'administration du produit et suit à peu près la même pente (un peu plus rapide entre la 90^{e} et la 120^{e} minute, après perfusion) (fig. 3 et 3 bis).

On obtient le même genre de courbe d'opacité de la voie principale en l'absence du réservoir vésiculaire. Même aspect de la courbe qu'il s'agisse de A ou de B, avec un sommet un peu plus élevé après injection directe et avec, cette fois-ci, une décroissance un peu plus rapide après injection (fig. 4 et 4 bis).

En conclusion, à part la précocité de l'opacification, il ne nous semble pas qu'il existe de différences importantes entre les courbes d'opacification de la voie biliaire principale, selon que l'administration du Biligram est directe et rapide ou en perfusion.

Au niveau vésiculaire, les diagrammes se ressemblent moins en début d'examen, mais cela est compréhensible: en effet, 50 minutes après le début de la perfusion et 25 minutes après celui de l'injection directe (20 minutes après la fin de l'administration d'un des produits), l'opacité vésiculaire est beaucoup plus importante après perfusion qu'après injection directe; or, l'opacité vésiculaire est directement proportionnée au facteur temps et en moindre mesure au facteur densité opaque de la bile. La vésicule étant un réservoir qui, de plus, concentre la bile par la ré-

sorption hydrique au niveau de ses parois, elle se charge de la "densification" de l'opacité biliaire si on lui en donne le temps et si elle est physiologiquement intègre. C'est ainsi qu'au premier cliché, pris 20 minutes après la fin de l'administration de l'opacifiant, l'intensité opaque est encore très faible après injection (0,45) tandis qu'elle est déjà importante après perfusion (1,69).

Mais ensuite les courbes se rejoignent presque et à 1 heure il n'y a plus que 0,40 de différence (fig. 6).

En conclusion, à part la précocité d'opacification, cette fois en faveur de la perfusion, l'opacité vésiculaire en fonction du temps est très ressemblante qu'il s'agisse d'une injection rapide ou d'une perfusion.

Donc, en pratique, pour une opacité à peu près égale des voies biliaires, tant accessoires que principale, on gagnerait une demi-heure de temps en faisant une injection directe au lieu d'une perfusion.

Du point de vue de la "qualité" de l'intensité opaque au cours du remplissage progressif de la vésicule biliaire, nous avons noté onze fois un "effet de bord" (aspect radiologique qui consiste en un liseré plus opaque des bords vésiculaires, par rapport à son centre). Il s'agit probablement de la traduction radiologique de la concentration biliaire effectuée au niveau de la muqueuse vésiculaire par réabsorption de l'eau. En effet, nous ne l'avons observé qu'en cours de remplissage de la vésicule, quand le contenu de celle-ci n'était pas très opaque. Dans certains cas, nous assistions à l'effacement de cet effet au fur et à mesure que le contenu biliaire de la vésicule gagnait en densité.

Quant aux différents artifices employés afin d'améliorer la qualité des cholangiographies, nos cas sont peu nombreux mais correspondent à ce qui est connu: la codéine administrée per os agit bien, mais après un laps de temps variable; en plus, elle modifie fréquemment l'anatomie radiologique du bas cholédoque, dont l'aspect devient quelquefois difficile à interpréter. C'est pourquoi nous avons évité de la donner avant d'avoir eu une première vue sur le bas cholédoque physiologique.

Le repas gras (Bladex glacé) agit bien sur un cholécyste normal, favorisant la réplétion cholédocienne et les passages duodénaux, mais il est utile de mettre le patient en décubitus latéral droit ou même oblique antérieur droit afin d'éviter sa stagnation inutile dans la grosse tubérosité gastrique.

En ce qui concerne les [illegible]injections de produit opaque, les résultats

semblent d'interprétation assez facile: nous avons réinjecté à sept malades dont les fonctions hépatiques étaient normales ou subnormales 2/3 de l'ampoule de Biligram à 35%. Nous l'avons réinjecté au bout de 90 minutes, quand l'excrétion hépatique du produit nous semblait satisfaisante, mais que le résultat radiologique, pour une cause extrinsèque à la fonction hépatique, était mauvais. Nous avons eu d'ailleurs la preuve que le produit était déjà éliminé au moins au tiers de la dose initiale, par les taux de concentration plasmatique du produit, grâce au prélèvement de sang que nous avons fait juste avant la réinjection.

Or, dans tous les cas (si on ne tient pas compte des deux à qui l'on avait administré de la codéine) il y a eu une reprise et un prolongement de l'opacification cholédocienne, mais pratiquement pas de gain en intensité opaque. Cela nous semble logique, car si nous acceptons qu'il existe un équilibre entre la captation sanguine de l'opacifiant et son élimination au pôle biliaire de la cellule hépatique, il va de soi qu'une nouvelle quantité de produit prolongera le phénomène et même le remontera jusqu'au maximum de la capacité de transport, niveau qui avait été atteint une première fois, les fonctions hépatiques étant intègres.

Du point de vue vésiculaire, on a toujours obtenu un gain assez important en intensité opaque, commençant 15 à 30 minutes après réinjection. Ce phénomène semble logique étant donné le rôle de réservoir que joue la vésicule biliaire.

Par contre, ce même étalement, ce même prolongement de l'excrétion biliaire du produit opaque peut avoir un inconvénient si l'on omet d'administrer de la codéine avant, pendant ou tout de suite après la réinjection: les passages intestinaux peuvent gêner l'analyse du bas cholédoque; en plus, si on tient compte du fait que l'on a recours à une réinjection dans les cas où l'opacité des voies biliaires n'est pas satisfaisante, malgré une fonction hépatique normale, il est recommandé d'administrer de la codéine pour favoriser la réplétion de ces voies biliaires.

Il existe un deuxième "inconvénient" que nous avons noté: la reprise de l'élimination urinaire, surajoutée à ce qui reste dans les cavités pyélo-calécielles droites, peut gêner, par superposition, l'interprétation radiologique. Mais il suffit d'administrer un diurétique (Lasilex - 1 ampoule intraveineuse à la fin de la réinjection ou 2 comprimés per os avant la réinjection) pour se débarrasser efficacement de cette opacité parasite.

Donc, en pratique, nous voyons qu'il est utile de faire une réinjection de 20 ml de produit, au bout de 90 minutes, quand l'examen est insatisfaisant pour des causes extrinsèques aux fonctions hépatiques.

En ce qui concerne les diagrammes reflétant l'excrétion urinaire du produit en fonction du temps, ils sont d'interprétation plus facile étant donné que l'on connaît mieux les mécanismes d'élimination urinaire que biliaire des produits. On sait que seules les molécules de produit de contraste non liées aux protéines peuvent passer la barrière glomérulaire; or, le produit concentré injecté rapidement connaît une élimination urinaire plus prolongée que celui, plus dilué, administré à raison de 1 goutte par seconde et qui a tout le temps de se lier aux albumines sériques. Nos courbes (fig. 8 et 8 bis) le traduisent par une diminution de l'élimination urinaire plus rapide après perfusion (20 minutes) qu'après injection directe (excrétion urinaire prolongée jusqu'à la 30^{e} minute, moment où seulement la pente d'élimination décroît rapidement pour rejoindre celle de la perfusion). En fait, il ne s'agit pas d'un diagramme d'excrétion urinaire du produit, mais d'une courbe de décroissance de l'opacité des cavités pyélo-calicielles droites; or, le décubitus dorsal constant du malade ne favorise pas l'évacuation de ces cavités. On sait que l'excrétion urinaire continue, tant que cette opacité augmente, mais le temps qu'elle prend à s'effacer ne correspond pas forcément à la décroissance de l'excrétion.

A part l'analyse de ces diagrammes, il est intéressant de comparer les opacités urinaires et biliaires.

Notons tout d'abord que les 15 cas d'opacification importante des cavités pyélo-caliciælles étaient tous associés à une très bonne opacification des voies biliaires. Notamment dans les deux cas où l'opacité urinaire était intense, sans qu'elle ne dépasse celle des voies biliaires.

Inversement, chez les malades ayant présenté de mauvais résultats cholangiographiques pour une cause semblant en rapport avec un disfonctionnement hépatique, l'excrétion urinaire a été soit très faible, soit absente (sur les six absences d'opacification des voies biliaires, quatre ne présentaient aucune opacité urinaire). Nous n'avons jamais noté d'opacité urinaire accrue au cours des faibles opacifications biliaires. Nous n'avons donc pas eu l'impression que l'émonction urinaire jouait un rôle de soupape quand l'hépatique était déficient.

Les courbes de décroissance plasmatique du Biligram correspondent assez bien aux diagrammes d'opacification des voies biliaires (fig. 9 et

9 bis, 10 et 10 bis). N'oublions pas toutefois qu'elles ont été tracées sur la base de très peu de cas (23 au total, 12 pour A et 11 pour B) et que, donc, leur valeur est très discutable.

Après injection rapide, qui suppose une faible proportion de produit lié aux albumines plasmatiques, la chute initiale du taux sanguin de l'opacifiant est plus importante qu'après perfusion. Cela vient renforcer nos résultats quant à la précocité d'opacification des voies biliaires après injection directe et nous raffermir dans l'idée admise par certains (23et 28) que moins le produit est lié aux albumines, plus facilement et plus vite il est capté par un foie normal.

Ensuite, la décroissance sanguine se fait en pente douce, qu'il s'agisse de perfusion ou d'injection directe.

A part ces courbes, il est intéressant d'analyser les taux sanguins de produit en rapport avec le bon ou le moins bon résultat cholangiographique obtenu.

Nous avons vu que chez les douze malades à qui nous avions fait des prélèvements de sang et qui présentaient une bonne ou très bonne opacification, non seulement il y avait un taux sanguin très bas au bout d'une heure, mais que ce taux montrait une importante chute initiale (dans les 4 cas où il y avait eu des prises de sang assez précoces). Ce phénomène correspond à l'aspect radiologique d'opacification précoce des voies biliaires. Nous avons remarqué au cours de nos 150 cholangiographies qu'une opacification précoce (sur le premier cliché) des voies biliaires correspond à de bonnes fonction et excrétion hépatiques et que, s'il advient que le résultat ultérieur soit médiocre, c'est à cause d'un facteur extrinsèque (anastomose bilio-digestive, opacités ou clartés parasites, obésité, etc.) (40).

Et inversement, sur les 10 cas de mauvais résultats, huit avaient une courbe de décroissance plasmatique lente dès le début.

Résultats Diagnostiques

Sur nos 63 cas présentant une cholangiographie anormale (42%), 11 diagnostics n'ont pas été vérifiés chirurgicalement, ce qui n'empêche pas d'affirmer la présence d'une séméiologie ou même d'un syndrome biliaire radiologique (importante dilatation de la voie biliaire principale, lithiase radioopaque de la vésicule, petite vésicule atrophique à contenu calcique, etc...).

Nous n'avons eu que deux faux résultats dont l'un en moins, justement à cause d'une cholangiographie de mauvaise qualité chez une malade ayant une cholécystite lithiasique puriforme; l'opacité vésiculaire y était trop faible pour une analyse correcte. Il s'agit d'un cas qui aurait peut-être bénéficié d'une réinjection.

Quant au faux positif, l'erreur n'a rien à voir avec la qualité de la cholangiographie, puisque le même diagnostic (de calcul restant du cholédoque) avait été fait au cours de deux opacifications par drain de Kehr; pourtant, la vérification opératoire a été négative.

Toxicité de Biligram

Si l'on se rappelle que la toxicité d'un produit de contraste iodé peut être divisée en trois grandes catégories: hypersensibilité du sujet, chimio-toxicité immédiate liée à l'hyperosmolarité et à la viscosité du produit et enfin la chimio-toxicité à action plus tardive, il nous est facile d'interpréter nos résultats.

Sur les 33 malades ayant présenté des effets secondaires, 22 avaient reçu une injection directe de 30 ml de Biligram à 35%. Les phénomènes enregistrés chez ces 22 malades étaient en nombre de 35. Dans ces 35 signes, 20 faisaient partie des phénomènes expliqués par la concentration élevée, l'hyperosmolarité et la viscosité du produit (nausées, bouffées de chaleurs, vomissements, mauvais goût). Les mêmes signes ont, par contre, été très rares après ou au cours de la perfusion (3 fois sur 19 signes notés chez les 11 patients perfusés).

Par contre, les phénomènes que l'on met sur le compte de l'hypersensibilité individuelle ont été proportionnellement plus nombreux au cours de la perfusion (12/19 au lieu de 12/35). Nous avons compté parmi ces signes les lésions muqueuses et cutanées telles que: éternuements, toux, catarrhe, érythème, papules, vésicules, prurit, enfin oedème de Quincke et dyspnée asthmatiforme. Sur les 12 fois que nous les avons notés après injection directe, il y a eu 5 cas d'éternuements et 3 cas d'érythème, dont deux localisés au pli du coude.

Les 12 phénomènes d'hypersensibilité observés pendant ou après la perfusion ont été divers, sans aucune prédominance pour tel ou tel symptôme (voir tableau n° XIV).

Par contre, nos deux accidents dus eux aussi apparemment à un mécanisme d'hypersensibilité: choc respiratoire chez une asthmatique et début d'oedème de Quincke, sont survenus tous les deux au cours d'une

perfusion de Biligram à 17% (l'un à 50 ml, l'autre à 40 ml de produit passant au rythme d'une goutte par seconde).

Le reste des signes semblent d'interprétation plus difficile (gorge sèche, frisson, étourdissements, céphalée, envie de miction) et connaissent probablement des mécanismes plus complexes en rapport avec des modifications enzymatiques, de perméabilité capillaire et de la barrière hémato-cérébrale.

Donc, deux tiers des effets secondaires ont été observés pendant l'injection directe du Biligram concentré et plus de la moitié de ces effets étaient liés justement à la concentration et à la rapidité d'injection. (Le nombre élevé de cas d'éternuements rencontré chez ces mêmes malades, par rapport au nombre abaissé des phénomènes "allergiques", fait penser à la possibilité d'intervention, au moins en partie, d'un mécanisme hyperosmolaire dans son apparition.)

Il nous serait par contre difficile d'établir un rapport entre le nombre plus élevé de phénomènes d'hypersensibilité et le produit perfusable.

En conclusion, un malade sur trois à qui l'on fait une injection directe de Biligram présente un effet secondaire qui est, dans plus de la moitié des cas, dû justement à la rapidité d'injection, à la viscosité et à l'hyperosmolarité du produit A, injectable.

Par contre, 1 malade sur sept seulement présente un effet secondaire au cours de la perfusion de Biligram B mais presque 2/3 de ses effets sont de nature "allergique". Nous n'avons observé que 3 fois, sur 75 perfusions, des phénomènes tels que nausées ou vomissements.

Notons aussi que nous ne sommes intervenus que rarement par des drogues, quand les effets secondaires étaient mineurs et que ces phénomènes ont disparu spontanément en quelques minutes par simple arrêt momentané de l'administration du produit.

Quant aux malades présentant des antécédents d'hypersensibilité, sur trois qui ont reçu une prémédication deux ont quand même ressenti quelques gênes (nausées, étourdissements, envie de miction) et l'autre n'a présenté aucun symptôme.

Le quatrième n'a pas reçu de prémédication car nous avons mis le choc qu'il avait fait une semaine auparavant, plus sur le compte de sa forte fièvre, avec sueurs et peut-être déjà insuffisance circulatoire, que sur le compte d'une hypersensibilité vraie au produit de contraste (Transbilix). En effet, le malade n'a ressenti aucune gêne lors de la perfusion.

Quant à la cinquième, il s'agit d'une vraie négligence, car elle était asthmatique et aurait dû être prémédiquée. La rapidité avec laquelle elle a répondu aux drogues broncho-dilatatoires et aux corticoïdes fait penser que l'application d'une prémédication aurait évité le choc respiratoire.

Au total, donc, si l'on exclut les effets secondaires, d'ailleurs toujours mineurs et passagers, dus à l'injection directe, les phénomènes secondaires observés sont rares (18%) et surtout mineurs.

Nous avons connu 2 cas sur 150 d'incidents plus importants (oedème de Quincke et choc respiratoire).

CONCLUSIONS

La qualité des résultats cholangiographiques est bonne puisque nous avons eu 72% de bonnes opacifications, 24% de contraste médiocre et 4% d'absence d'opacification.

Le produit utilisé et son mode d'administration (injection directe ou perfusion intraveineuse) ne sont pas intervenus dans l'intensité ou l'étalement dans le temps de l'opacité biliaire. On note par contre une précocité d'opacification des voies biliaires plus nette après injection directe du produit concentré qu'après perfusion. Cet aspect nous inciterait à préférer l'utilisation de l'ampoule injectable au flacon perfusable afin de gagner le temps de la perfusion (30 minutes contre 5 d'injection). Nous n'avons toutefois pas essayé un temps de perfusion plus court, de 15 minutes par exemple (à raison de deux gouttes par seconde).

Si la façon d'administrer le produit n'intervient donc pas dans la qualité du contraste opaque, nombreux sont les facteurs liés au patient qui influencent la qualité cholangiographique: facteurs extrinsèques à la pharmaco-kinésie de l'opacifiant, tels que les anastomoses bilio-digestives ou les sphinctérotomies au niveau de l'Oddi, clartés ou opacités parasites de l'hypocondre droit; facteurs liés au devenir de l'opacifiant dans l'organisme et surtout en rapport avec l'intégrité des fonctions hépatiques: l'hyperbilirubinémie, surtout au-delà de 20 mg de bilirubine totale/l, a été le paramètre favorisant le plus la médiocrité de l'opacification des voies biliaires. Les rétentions importantes de la BSP aussi, mais en moindre mesure, car elles accompagnent souvent l'hyperbilirubinémie. L'obésité joue un rôle défavorable dans les résultats cholangiographiques et probablement par un double mécanisme, extrinsèque et intrinsèque à la pharmaco-kinésie du produit de contraste.

L'âge et le sexe des malades n'ont pas influencé la qualité de nos résultats dans notre série de 150 cholangiographies.

La cholécystectomie simple (sans sphinctérotomie) ne l'a pas défavorisée non plus.

Quant aux artifices utilisés pour améliorer la qualité diagnostique, au nombre de trois, ils ont d'après nous des indications très différentes:

- l'administration de codéine semble efficace en gain diagnostique lorsque l'opacification des voies biliaires est bonne ou au moins moyenne

et que l'on veut augmenter la réplétion des voies principales et accessoires et surtout diminuer les passages intestinaux.

- la réinjection (1 heure et demie après la première administration et associée à une injection de codéine) est par contre plus efficace dans le cas de mauvaise opacification des voies biliaires si ce demi-échec est dû à des causes extrinsèques à l'extraction hépatique de l'opacifiant. La précocité de l'opacification des canaux biliaires nous a paru un bon signe témoignant de cette extraction.

- le repas gras est indiqué surtout dans les absences de passages duodénaux et dans les cas de mauvaise visibilité du bas cholédoque.

L'élimination du produit par les reins a été assez faible (dans 44,5% des cas nous n'avons noté aucune excrétion urinaire).

Par contre, on a observé une différence d'élimination suivant le mode d'administration: l'excrétion est un peu plus étalée (10 minutes de plus) après injection directe qu'après perfusion de Biligram. Rappelons que l'opacité des voies urinaires n'a jamais été plus importante que celles des voies biliaires et que les cas d'importante élimination rénale s'associèrent aux très bonnes opacifications biliaires. Nous avons pris l'habitude d'administrer avec succès du Lasilix dans les cas où l'opacification des cavités pyélo-calicielles droites était gênante.

La toxicité de Biligram est différente suivant le genre d'administration du produit. On rencontre près de 30% d'effets secondaires lors de l'injection directe, dont plus de 50% sont des phénomènes immédiats, mineurs et passagers (mauvais goût, nausées, vomissements), liés probablement à l'hyperosmolarité et à la viscosité du produit.

On n'observe par contre que 15% d'effets secondaires au cours des perfusions, effets qui ne sont presque jamais dus à ce mécanisme (3 fois sur 75 perfusions). Il s'agit dans près des 2/3 des cas de phénomènes cutanés ou muqueux d'hypersensibilité (catarrhe, érythème, papules, oedème, asthme).

Nous n'avons compté que deux (1,33%) incidents ou accidents plus graves. Dans les deux cas, les signes ont rapidement cédé à l'arrêt de la perfusion et aux drogues pressives et antihistaminiques.

Dans les cas d'antécédents d'hypersensibilité, la prémédication a suffi pour éviter l'apparition des phénomènes secondaires importants, mais n'a pas toujours empêché la présence passagère d'effets mineurs (nausées, bouffées de chaleur etc...).

Nous n'avons jamais noté de troubles tardifs dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale (même chez le malade qui avait une cirrhose décompensée et une insuffisance urinaire).

Donc, du point de vue de la toxicité, la perfusion intraveineuse est préférable à l'injection directe, car elle évite les petites gênes désagréables que l'on note encore assez fréquemment au cours de cette dernière.

En conclusion, nous dirions que Biligram est un bon produit de contraste biliaire, que la densité opaque obtenue est identique qu'il s'agisse de l'injection directe ou de la perfusion, avec toutefois une opacification plus rapide des voies biliaires principales au cours de l'administration directe. Par contre, du point de vue de la toxicité, si Biligram perfusable compte très peu d'effets secondaires, l'injection directe, même très lente, fait apparaître quelques phénomènes gênants, mineurs et passagers.

RESUME

Il s'agit de l'expérimentation d'un produit de contraste à élimination biliaire, hydrosoluble: BILIGRAM-Schering.

L'iodipamide est remplacée par l'ioglycamide dont le sel de méthyl-glucamine pur est soluble dans l'eau.

Biligram est administré par voie intraveineuse, soit en injection directe (Ampoule contenant 30 ml de produit à 35%) soit en perfusion (Flacon de 100 ml de produit à 17%).

Après un bref rappel de la physiologie de la cholérèse et de l'élimination biliaire, de sa physiopathologie, de la pharmaco-kinésie des produits de contraste, de leur toxicité et enfin des avantages et indications de la cholangiographie, nous donnons les résultats obtenus après 150 examens radiologiques effectués avec Biligram:

Nous avons administré 75 ampoules et 75 perfusions.

Les résultats sont les suivants:

- 6 cholangiographies négatives (4%);
- 54 cholangiographies médiocres ou moyennes (36%);
- dont seulement 37 dues à une mauvaise excrétion biliaire (24,66%);
- 90 bonnes ou très bonnes cholégraphies (60%).

La qualité de ces résultats n'est dépendante ni du produit administré (ampoule ou perfusion) ni du sexe ou de l'âge du malade. Elle semble par contre être fonction de l'intégrité hépatique ou non (il existe une proportionnalité assez marquée entre les mauvais résultats opaques et l'hyperbilirubinémie, surtout au-dessus de 20 mg/l, et en moindre mesure avec les rétentions importantes de la BSP).

L'opacification des voies biliaires en fonction du temps et les courbes de décroissance plasmatiques de l'opacifiant tentent à montrer une excrétion biliaire plus rapide après injection directe qu'après perfusion.

L'élimination urinaire est faible par rapport à l'hépatique et très légèrement prolongée (de 10 minutes) après injection, par rapport à la perfusion.

La réinjection de Biligram (2/3 d'une ampoule) n'a jamais produit de phénomènes secondaires et a permis l'amélioration de l'examen quand il était insatisfaisant malgré une bonne excrétion hépatique.

La toxicité de Biligram nous a paru faible, si ce n'est les quelques

phénomènes secondaires mineurs, que l'on rencontre pendant l'injection intraveineuse directe (nausées, goût amer, bouffées de chaleurs). Les autres effets secondaires ont été rares (15%) et surtout mineurs et passagers (éternuements, catarrhes, érythème, papules...). Nous avons toutefois eu deux incidents plus graves (oedème de Quincke et dyspnée asthmatiforme) qui ont cédé rapidement aux corticoïdes et antihistaminiques (1,33%).

BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL ROWNTREE : Pharmac. Exp. Thérap. 1:231-264 (1909)
2. ACKERMANN, L., KALITZSCH, J., KELLER, R.: Der Radiologe 3:260 (1960)
3. BEGON, F., BEHUON, C.: Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 10:73 (1965)
4. BENNES, G.-T., RAINE, A., E., G.: Aust.Radiol. 4:350 (1971)
5. BENNHOLD, H., OTT, H., WIECH, M.: Deut. Med. Wochenschr. 75:11 (1950)
6. BENTLEY, P.,E.: Dissertation Dept. of Pharmacol. Univ.-Louisville-Kentucky
7. BERK, R.,N., LASSER, E.,C.: Radiology 82:296 (1964)
8. BISMUTH, V., CHAEN, C.: Traité de Radiodiagnost., Ed. Masson, Tome I, 276-280 (1971)
9. CAROLI, J., PORCHER, P., GILLES, E., LEDOUX, J.: Sem. Hôp. 21: 1279-1294 (1954)
10. CORMAN, L.,A., FREUNLICH, J.,M., LEHMAN, S.,J., ONESTI, G., SIEGLER, P.,E., SWARTZ, C.,D., NODINE, J.,H.: Current Therap. Research, 9, 3: 99-113 (1967)
11. DARNBOROUGH, A., GEFFEN, N.: Brit. J. Radiol. 39:827 (1966)
12. DJIAN, A., ANNONIER, C.: Sém. Hôp. 40, 43: 2323 (1964)
13. FELDMANN, M.,J., KEOHANE, M.: Radiology 87, 2:355 (1966)
14. FROMHOLD, W., GUTSCHE, H.: Deutsch. Röntgenkongress 1967 (Stuttgart: Thieme 1968)
15. FUCHS, W.,A., PREISIG, R., THOENI, R.,F., CUENI, B.: Bern, Switzerland, 13 ICR Madrid 1973, Excerpta Medica 301, 178
16. GLOXHUBER, C.,H.: Communication présentée à la Session Scient. de l'Union des Rad. de Cologne et de Bonn, le 6 mars 1965
17. GOMBERT, H., J., HOTZL, H.,A.: Fortschr. Geb. Röontgenschr. Nuklear. 105: 727 (1966)
18. GRELLET, J., PAILLARD, M., BONNIN, M.,H., LEVIEL, F., CHARTRAIN, J., BLANC, D., PREEL, J.,L., HARDOUIN, J.,P.: J. Rad. Electrol. 56, 8-9: 590 (1975)

19. GRENZMANN, M., BELTZ, L., SCHMIDTMANN, W., THELEN, M.: Deut. Med. Wolhenschr. 95:15 (1970)
20. HILAL, S.,K.: Radiology 86:615-633 (1966)
21. HOPPE, J.,O.: Ann. N.Y. Acad. Scand. 78:727-739 (1959)
22. JUNKMANN, : Conférence présentée à Berlin (1959)
23. KNOEFEL, P.,K., HUANG, K.,C.: J. Pharmac. Exp. Therap. 117:307 (1956)
24. KNOEFEL, P.,K.: Radiology 71:13-14 (1958)
25. LANGECKER, H., HARWART, A., KOLB, K.,H., KRAMER, M.: Arch. Exp. Phath. Pharm. 247: 493-508 (1964)
26. LASSER, E.,C., FARR, R.,S., SUJIMAGARI, T., TRIPP, W.,N.: Amer. J. Roentg. 87:338 (1962)
27. LASSER, E.,C.: Radiology 91, 1: 631-635 (1968)
28. LASSER, E.,C.: Investigat. Radiol. 5, 6: 446-457 (1970)
29. LASSER, E.,C.: Amer. J. Roentg. 113, 3: 415-422 (1971)
30. MANN, M.,R.: Proc. Roy. Soc. Med. 54: 473-476 (1961)
31. MEIISEL, P.: Med. News Schering 4 (1974)
32. MEYER-BURG, J., WILHELMI, U.: Schweiz. Med. Wolh. 99:1973 (1969)
33. PETERS, G.,A., HODGSON, J.,R.: J. Allergy 38: 74-83 (1966)
34. PRINGOT, J., LIBON, L., KEBERS, R.: Louvain Belgique 13. ICR Madrid Excerpta Medica 301:176
35. SANDSTROM, C.: Acta Radiol. 44:233-242 (1955)
36. SHEHADI, W.,H.: Amer. J. Roentg. 97, 3: 762-771 (1966)
37. STUHL, L., GILLOT, C., SOTTY, M.: Presse Med. 73: 2297-2300 (1965)
38. THEILER, K.: Deut. Med. Wolhenschr. 88:190 (1963)
39. TRINKNER, R.,L., PERKINS, H.,A.: J.A.M.A. 189: 158-160 (1964)
40. WEISSMAN, A., PAILLARD, M., BRAULT, P., AGRATINA, J., GRELLET, J.: J. Radiol. Electrol. 56, 8-9: 591-592 (1975)
41. WHITNEY, B., BELL, G.,D.: Brit. J. Rad. 45:891 (1972)

18. GRENZMANN, M., HELTZ, L., SCHMIDTMANN, W., THELEN, M.: Dent. Med. Wochenschr. 95:15 (1970)
20. HILAL, S.,K.: Radiology 86:815-839 (1956)
21. HOPPE, J.,O.: Ann. N.Y. Acad. Scand. 78:727-739 (1959)
22. JUNKMANN, : Conférence présentée à Berlin (1959)
23. KNOEFEL, P.,K., HUANG, K.,C.: J. Pharmac. Exp. Therap. 117:307 (1956)
24. KNOEFEL, P.,K.: Radiology 71:13-14 (1958)
25. LANGECKER, H., HARWART, A., KOLB, K.,H., KRAMER, M.: Arch. Exp. Path. Pharm. 247: 438-508 (1964)
26. LASSEN, E.,C., FARR, R.,S., SULIMAGARI, T., TRIPP, W.,N.: Amer. J. Roentg. 87:338 (1962)
27. LASSEN, E.,C.: Radiology 91, 1: 831-839 (1968)
28. LASSEN, E.,C.: Investigat. Radiol. 5, 6: 446-457 (1970)
29. LASSEN, E.,C.: Amer. J. Roentg. 113, 3: 415-422 (1971)
30. MANN, M.,R.: Proc. Roy. Soc. Med. 54: 473-476 (1961)
31. MEISSEL, P.: Med. News Schering 4 (1974)
32. MEYER-BURG, J., WILHELMI, U.: Schweiz. Med. Woch. 89:1959 (1959)
33. PETERS, G.,A., HODGSON, J.,R.: J. Allergy 38: 74-83 (1966)
34. PRINGOT, J., LIBON, L., KEBERS, R.: Louvain Belgique 13, ICR Madrid Excerpta Medica 301:176
35. SANDSTROM, C.: Acta Radiol. 44:233-242 (1955)
36. SHEHADI, W.,H.: Amer. J. Roentg. 97, 3: 783-771 (1966)
37. STUHL, L., GILLOT, C., SOTTY, M.: Presse Med. 73: 2227-2300 (1965)
38. THELEN, K.: Dent. Med. Wochenschr. 88:130 (1953)
39. TRINKNER, R.,L., PERKINS, H.,A.: J.A.M.A. 183: 158-160 (1963)
40. WEISSMAN, A., PALLARD, M., BRAULT, P., AGNATINA, J., GRELLET, J.: J. Radiol. Electrol. 56, 8-9: 591-592 (1975)
41. WHITNEY, R., BELL, G.,D.: Brit. J. Rad. 45: 891 (1972)